

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293383** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.01.17

(22) Дата подачи заявки
2021.05.20

(51) Int. Cl. *C07D 231/06* (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) **АЗЕТИДИНЦИКЛОМОЧЕВИНЫ**

(31) PCT/CN2020/091416

(32) 2020.05.20

(33) CN

(86) PCT/CN2021/094991

(87) WO 2021/233396 2021.11.25

(71) Заявитель:
САЙРОНАКС ЛТД. (КУ)

(72) Изобретатель:

Чжан Чжаолань, Чжан Чжюань, Су
Яньин, Сюй Яньпин (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения азетидинцикломочевины, которые ингибируют клеточный некроз и/или киназу, взаимодействующую с белком 1 рецептора человека (RIP1), включая соответствующие сульфонамиды, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и стереоизомеры. Соединения применяют в фармацевтических композициях и способах их изготовления и применения, включающих лечение лица, нуждающегося в этом, эффективным количеством соединения или композиции, и обнаружение получаемого улучшения здоровья или состояния лица.

202293383

A1

A1

202293383

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576223EA/55

АЗЕТИДИНЦИКЛОМОЧЕВИНЫ

По настоящей заявке испрашивается приоритет международной патентной заявки № PCT/CN2020/091416, поданной 20 мая 2020 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Введение

Индукцированная фактором некроза опухоли альфа (TNF- α) активация NF- κ B играет центральную роль в иммунной системе и воспалительных ответах. Белок 1, взаимодействующий с рецептором (RIP1), представляет собой многофункциональный преобразователь сигнала, участвующий в активации, апоптозе и некроптозе ядерного фактора κ B (NF- κ B). Киназная активность RIP1 играет решающую роль в опосредовании некроптоза, независимого от каспазы пути некротической гибели клеток. Holler et al. Nat Immunol 2000; 1: 489-495; Degterev et al. Nat Chem Biol 2008; 4: 313-321.

Некроптоз играет роль в различных патологических формах гибели клеток, включая ишемическое повреждение головного мозга, нейродегенеративные заболевания и вирусные инфекции. Dunai, et al., Dec 2011, Pathol. Oncol. Res.: POR 17 (4): 791-800. Некростатин-1 (Nec-1), низкомолекулярный ингибитор активности киназы RIP1, может блокировать некроптоз. Degterev et al. Nat Chem Biol 2005; 1: 112-119.

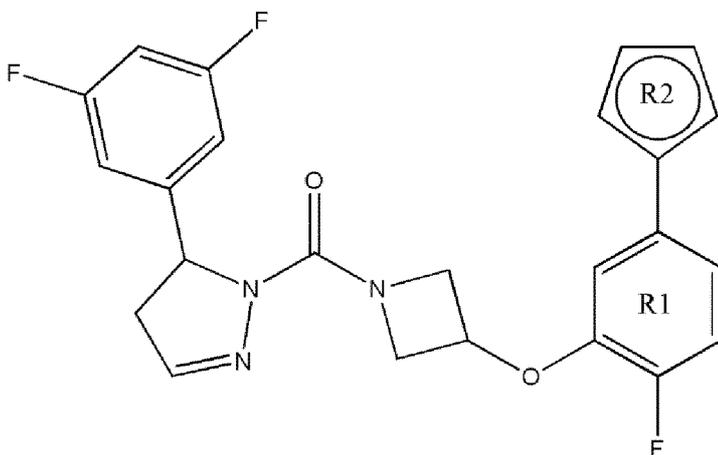
RIP1 может способствовать резистентности к иммунотерапии D-1 (например, Manguso et al., 2017 Nature 547, 413-418) и может действовать как киназа контрольной точки, регулирующая иммунитет опухоли (например, Wang et al, Cancer Cell 34, 757-774, Nov 12, 2018).

Связанные патентные публикации включают: US 9974762, US 10092529, US6756394, US8278344, US20120122889, US20090099242, US20100317701, US20110144169, US20030083386, US201200309795, WO2009023272, WO2010075290, WO2010075561, WO2012125544 и WO 2020/103884.

Сущность изобретения

В изобретении представлены соединения, которые являются ингибиторами некроза, некроптоза, ферроптоза, протеинкиназы-1, взаимодействующей с рецептором человека (RIP1), или родственных показаний, и их пролекарства, которые гидролизуются, как правило, в кишечнике или крови, с образованием соответствующих ингибиторов. В вариантах осуществления, ингибиторы обеспечивают неожиданно исключительную метаболическую стабильность, о чем свидетельствуют данные микросом печени и данные ФК.

В аспекте изобретения предложено соединение формулы I:



I,
где:

R1 представляет собой 1-F замещенный C6 арил, содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и

R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбиллом;

или его соль, гидрат или стереоизомер.

В вариантах осуществления:

заместители R2 независимо представляют собой C0-C6: альдегид, альдимин, алканоилокси, алкокси, алкоксикарбонил, алкилокси, алкил, алкенил, алкинил, амин, азо, галогены, карбамоил, карбонил, карбоксамидо, карбоксил, цианил, сложный эфир, галоформил, гидропероксил, гидроксил, имин, изоцианид, изоцианат, N-трет-бутоксикарбонил, нитрат, нитрил, нитрит, нитро, нитрозо, фосфат, фосфоно, сульфид, сульфонил, сульфо, сульфгидрил, тиол, тиоцианил, трифторметил или трифторметилловый эфир (OCF₃);

R1 содержит N2, N4 или N2/N4 («/» означает «и», если не указано иное);

R2 содержит N1, N1/N2, N2/N3, N3/N4, N2/N5; N2/N4, S2/N4, N2/S4, S3/N4, N2/S3, N3/O4, N2/N3/S5, N2/N3/O5, N2/N3/N5 или N2/N3/N4; или любую комбинацию вышеперечисленных заместителей.

В одном аспекте, изобретение относится к соединению, имеющему описанную здесь структуру.

В одном аспекте, изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, его соли, гидрата или стереоизомера, описанного в настоящем документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов в заранее определенной стандартной дозированной форме.

В одном аспекте, изобретение относится к применению соединения, его соли, гидрата или стереоизомера или композиции, описанных в настоящем документе, в

производстве лекарственного средства для ингибирования некроза, некроптоза, ферроптоза, RIP1 человека или связанных показаний у человека, нуждающегося в этом.

В одном аспекте, изобретение предлагает соединение, его соль, гидрат или стереоизомер или композицию, описанные в настоящем документе, для применения при ингибировании некроза, некроптоза, ферроптоза, RIP1 человека или связанных с ними показаний у лица, нуждающегося в этом, или при производстве лекарственного средства для нуждающегося в этом лица.

В одном аспекте, изобретение предлагает способ применения соединения, его соли, гидрата или стереоизомера или композиции, описанных в настоящем документе, для ингибирования некроза, некроптоза, ферроптоза, RIP1 человека или связанных с ними показаний у лица, нуждающегося в этом, или при производстве лекарственного средства для нуждающегося в этом лица.

Изобретение охватывает все комбинации приведенных здесь конкретных вариантов осуществления, как если бы каждая комбинация была подробно изложена.

Описание конкретных вариантов осуществления изобретения

Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что специалистам в данной области техники будут предложены различные модификации или изменения в свете этого, и они должны быть включены в суть и сферу применения и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Термин «алкил» относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих 1-18, или 1-12, или 1-6, или 1-3 атома углерода. Примеры алкильной группы включают метил, этил, 1-пропил или н-пропил («n-Pr»), 2-пропил или изопропил («i-Pr»), 1-бутил или н-бутил («n-Bu»), 2-метил-1-пропил или изобутил («i-Bu»), 1-метилпропил или втор-бутил («s-Bu»), и 1,1-диметилэтил или трет-бутил («t-Bu»). Другие примеры алкильной группы включают 1-пентильную, 2-пентильную, 3-пентильную, 2-метил-2-бутильную, 3-метил-2-бутильную, 3-метил-1-бутильную, 2-метил-1-бутильную, 1-гексильную, 2-гексильную, 3-гексильную, 2-метил-2-пентильную, 3-метил-2-пентильную, 4-метил-2-пентильную, 3-метил-3-пентильную, 2-метил-3-пентильную, 2,3-диметил-2-бутильную и 3,3-диметил-2-бутильную группы.

Низший алкил означает 1-8, предпочтительно, 1-6, более предпочтительно, 1-4 атома углерода, например, 1-3 атома углерода, низший алкенил или алкинил означает 2-8, 2-6 или 2-4 атома углерода.

Термин «алкенил» относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих, по меньшей мере, одну двойную связь C=C и 2-18, или 2-12, или 2-6 атомов углерода. Примеры алкенильной группы

могут быть выбраны из этильной или винильной, проп-1-енильной, проп-2-енильной, 2-метилпроп-1-енильной, бут-1-енильной, бут-2-енильной, бут-3-енильной, бут-1,3-диенильной, 2-метилбут-1,3-диенильной, гекс-1-енильной, гекс-2-енильной, гекс-3-енильной, гекс-4-енильной и гекс-1,3-диенильной группы.

Термин «алкинил» относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородной группы, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь $C\equiv C$ и 2-18, или 2-12, или 2-6 атомов углерода. Примеры алкинильной группы включают этинильную, 1-пропинильную, 2-пропинильную (пропаргильную), 1-бутинильную, 2-бутинильную и 3-бутинильную группы.

Термин «циклоалкил» относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных и частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы. Например, циклоалкильная группа может иметь 3-12, или 3-8, или 3-6, или 3-4 атомов углерода. Более того, например, циклоалкильная группа может быть моноциклической группой из 3-12, или 3-8, или 3-6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, 1-циклопент-1-енильную, 1-циклопент-2-енильную, 1-циклопент-3-енильную, циклогексильную, 1-циклогекс-1-енильную, 1-циклогекс-2-енильную, 1-циклогекс-3-енильную, циклогексадиенильную, циклогептильную, циклооктильную, циклононильную, циклодецильную, циклоундецильную и циклододецильную группы. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают те, которые имеют 7-12 кольцевых атомов, расположенных в виде бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем, или в виде бициклического кольца с мостиковой связью, выбранного из бицикло[2.2,1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Кольцо может быть насыщенным или иметь, по меньшей мере, одну двойную связь (т.е. частично ненасыщенным), но не полностью конъюгированным, и не быть ароматическим в том смысле, как ароматическое определено в настоящем документе.

Термин «арил» в настоящем документе относится к группе, выбранной из: 5- и 6-членных карбоциклических ароматических колец, например, фенила; бициклических кольцевых систем, таких как 7-12-членные бициклические системы колец, где, по меньшей мере, одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, выбранным, например, из нафталина, индана и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина; и трициклических кольцевых систем, таких как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, где, по меньшей мере, одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуорен. 5- или 6-членный «арил» может содержать 0, 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O.

Например, арильная группа выбрана из 5- и 6-членных карбоциклических ароматических колец, конденсированных с 5-7-членным циклоалкильным или гетероциклическим кольцом, необязательно содержащим, по меньшей мере, один

гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что точка присоединения находится в карбоциклическом ароматическом кольце, когда карбоциклическое ароматическое кольцо конденсируется с гетероциклическим кольцом, и точка присоединения может находиться в карбоциклическом ароматическом кольце или в циклоалкильной группе, когда карбоциклическое ароматическое кольцо конденсируется с циклоалкильной группой. Двухвалентные радикалы, образованные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности у атомов кольца, называются замещенными фениленовыми радикалами. Двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых оканчиваются на «-ил» путем удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, называются добавлением «-идена» к названию соответствующего одновалентного радикала, например, нафтильная группа с двумя точками присоединения называется нафтилиденовой.

Термин «галоген» или «гало» относится к F, Cl, Br или I.

Термин «гетероалкил» относится к алкилу, содержащему, по меньшей мере, один гетероатом.

Термин «гетероарил» относится к группе, выбранной из:

5-7-членных ароматических, например, 5-6-членных ароматических моноциклических колец, содержащих 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные атомы кольца представляют собой углерод;

8-12-членных бициклических колец, содержащих 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод и где, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим и, по меньшей мере, один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членных трициклических колец, содержащих 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод и где, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим и, по меньшей мере, один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

Например, гетероарильная группа включает 5-7-членное гетероциклическое ароматическое кольцо, конденсированное с 5-7-членным циклоалкильным кольцом. Для таких конденсированных бициклических гетероарильных кольцевых систем, где только одно из колец содержит, по меньшей мере, один гетероатом, точка присоединения может находиться в гетероароматическом кольце или в циклоалкильном кольце.

Когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются соседними друг с другом. В некоторых вариантах осуществления, общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления, общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1.

Примеры гетероарильной группы включают, но не ограничены ими, (как

пронумеровано от положения связи, которому присвоен приоритет 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, тетразолил, тиенил, триазилил, бензотиенил, фурил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, фталазинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил, хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил), бензоксазолил (такой как бензо[d]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тия-2,3-диазолил, 1-тия-2,4-диазолил, 1-тия-2,5-диазолил, 1-тия-3,4-диазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, бензотиазолил (такой как бензо[d]тиазол-6-ил), индазолил (такой как 1H-индазол-5-ил) и 5, 6,7,8-тетрагидроизохинолин.

Термин «гетероциклический» или «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к кольцу, выбранному из 4-12-членных, например, 3-6-членных, или 3-5-членных, или 4-5-членных, или 5-6-членных или 4-6-членных моноциклических, бициклических и трициклических, насыщенных и частично ненасыщенных колец, содержащих, по меньшей мере, один атом углерода в дополнение к 1, 2, 3 или 4 гетероатомам, выбранным из кислорода, серы и азота. «Гетероцикл» также относится к 5-7-членному гетероциклическому кольцу, содержащему, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из N, O и S, конденсированный с 5-, 6- и/или 7-членным циклоалкильным, карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, при условии, что точка присоединения находится в гетероциклическом кольце, когда гетероциклическое кольцо конденсируется с карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, и что точка присоединения может находиться в циклоалкильном или гетероциклическом кольце, когда гетероциклическое кольцо конденсируется с циклоалкилом.

«Гетероцикл» также относится к алифатическому спироциклическому кольцу, содержащему, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что точка присоединения находится в гетероциклическом кольце. Кольца могут быть насыщенными или иметь, по меньшей мере, одну двойную связь (т.е. частично ненасыщенными). Гетероцикл может быть замещен оксо. Точкой присоединения может быть углерод или гетероатом в гетероциклическом кольце. Гетероцикл не является гетероарилом, как определено в настоящем документе.

Примеры гетероцикла включают, но не ограничены ими, (как пронумеровано от положения связи, которому присвоен приоритет 1) 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 2,4-имидазолидинил, 2,3-пиразолидинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2,5-пиперазинил, пиранил, 2-морфолинил, 3-морфолинил, оксиранил, азиридинил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2-

дитиетанил, 1,3-дитиетанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатипанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепан 1,4-дитианил, 1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротииенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинилимидазолинил, пиримидинонил, 1,1-диоксотииоморфолинил, 3-азабицикло[3,1.0]гексанил, 3-азабицикло[4,1.0]гептанил и азабицикло[2.2.2]гексанил. Замещенный гетероцикл также включает кольцевые системы, замещенные одной или несколькими оксогруппами, такие как пиперидинил-N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил.

Термин «конденсированное кольцо» в настоящем документе относится к полициклической кольцевой системе, например, к бициклической или трициклической кольцевой системе, в которой два кольца имеют только два общих атома в кольце и одну общую связь. Примеры конденсированных колец могут включать конденсированное бициклическое циклоалкильное кольцо, имеющее от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных как бициклическое кольцо, выбранное из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем, как указано выше; конденсированное бициклическое арильное кольцо, такое как 7-12-членные бициклические арильные кольцевые системы, как указано выше, конденсированное трициклическое арильное кольцо, такое как 10-15-членные трициклические арильные кольцевые системы, как указано выше; конденсированное бициклическое гетероарильное кольцо, такое как 8-12-членное бициклическое гетероарильное кольцо, как указано выше, конденсированное трициклическое гетероарильное кольцо, такое как 11-14-членное трициклическое гетероарильное кольцо, как указано выше; и конденсированное бициклическое или трициклическое гетероциклическое кольцо, как указано выше.

В вариантах осуществления, заместители выбраны из необязательно замещенного гетероатома и необязательно замещенного, необязательно гетеро-, необязательно циклического C1-C18 гидрокарбила, в частности, где необязательно замещенный, необязательно гетеро-, необязательно циклический C1-C18 гидрокарбил необязательно замещен, необязательно гетеро-, необязательно циклическим алкилом, алкенилом или алкинилом, или необязательно замещен, необязательно гетероарилом; и/или необязательно замещенный гетероатом представляет собой галоген, необязательно замещенный гидроксил (такой как алкокси, арилокси), необязательно замещенный ацил (такой как формил, алканоил, карбамоил, карбоксил, амидо), необязательно замещенный амино (такой как амино, алкиламино, диалкиламино, амидо, сульфамидил), необязательно замещенный тиол (такой как меркапто,

алкилтиол, арилтиол), необязательно замещенный сульфинил или сульфонил (такой как алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилсульфонил, арилсульфонил), нитро или циано.

В вариантах осуществления, заместители выбраны из: галогена, $-R'$, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR' -C(O)NR''R'''$, $-NR'-SO_2NR'''$, $-NR''CO_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$ и $-NO_2$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, перфтор(C1-C4)алкокси и перфтор(C1-C4)алкил, в количестве от нуля до трех, где группы, имеющие ноль, один или два заместителя, являются особенно предпочтительными. R' , R'' и R''' каждый независимо относится к водороду, незамещенному (C1-C8)алкилу и гетероалкилу, (C1-C8)алкилу и гетероалкилу, замещенному от одного до трех галогенов, незамещенному арилу, арилу, замещенному от одного до трех галогенов, незамещенным алкильным, алкокси или тиоалкокси группам или арил-(C1-C4)алкильным группам. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца. Следовательно, $-NR'R''$ включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил, «алкил» включает такие группы, как тригалогеналкил (например, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$), и когда арильная группа представляет собой 1,2,3,4-тетрагидронафталин, она может быть замещена замещенной или незамещенной (C3-C7)спироциклоалкильной группой. (C3-C7)спироциклоалкильная группа может быть замещена таким же образом, как определено в настоящем документе для «циклоалкила».

Предпочтительные заместители выбраны из: галогена, $-R'$, $-OR'$, $=O$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''CO_2R'$, $-NR'-SO_2NR''R'''$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R'$, $-CN$ и $-NO_2$, перфтор(C1-C4)алкокси и перфтор(C1-C4)алкил, где R' и R'' , как определено выше.

Предпочтительные заместители описаны в настоящем документе и проиллюстрированы примерами в таблицах, структурах, примерах и пунктах формулы изобретения, и могут применяться в различных соединениях по изобретению, т.е. заместители любого данного соединения могут комбинаторно использоваться с другими соединениями.

В конкретных вариантах осуществления, применимые заместители представляют собой независимо замещенный или незамещенный гетероатом, замещенный или незамещенный 0-3 гетероатомами C1-C6 алкил, C1-C3 алкил или C1-C2 алкил, замещенный или незамещенный 0-3 гетероатомами C2-C6 алкенил, замещенный или незамещенный 0-3 гетероатомами C2-C6 алкинил или замещенный или незамещенный 0-3 гетероатомами C6-C14 арил, или C5-C6 арил, где каждый гетероатом независимо представляет собой кислород, фосфор, серу или азот.

В более конкретных вариантах осуществления, применимые заместители независимо представляют собой альдегид, альдимин, алканоилокси, алкокси,

алкоксикарбонил, алкилокси, алкил, алкенил, алкинил, амин, азо, галоген, карбамоил, карбонил, карбоксамидо, карбоксил, цианил, сложный эфир, галоформил, гидропероксил, гидроксил, имин, изоцианид, изоцианат, N-трет-бутоксикарбонил, нитрат, нитрил, нитрит, нитро, нитрозо, фосфат, фосфоно, сульфид, сульфонил, сульфо, сульфгидрил, тиол, тиоцианил, трифторметил или трифторметиловый эфир (OCF₃). Следует отметить, что при использовании в контексте заместителей, такие термины, как альдегид, альдимин, амин, азо, сложный эфир, имин, изоцианид, изоцианат, нитрат, нитрил, нитрит, фосфат, сульфид или трифторметиловый эфир, равный альдегидной группе, альдиминовой группе, аминогруппе, азогруппе, сложноэфирной группе, иминогруппе, изоцианидной группе, изоцианатной группе, нитратной группе, нитрильной группе, нитритной группе, фосфатной группе, сульфидной группе или группе трифторметилового эфира, соответственно.

Комбинации заместителей, описанные в настоящем документе, представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически приемлемых соединений. Для сокращения или в соответствии с общепринятой практикой, некоторые атомы водорода, присоединенные к определенному атому (например, атому углерода С или атому азота N), не указываются конкретно в химической структуре, формуле или обозначениях; считается, что атомы водорода присутствуют в той мере, в какой валентность определенного атома (например, С или N) завершена.

Соединения могут содержать центр асимметрии и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения обладают двумя или несколькими центрами асимметрии, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Подразумевается, что все возможные стереоизомеры, такие как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров, должны быть включены. Подразумевается включение всех стереоизомеров соединений и/или их фармацевтически приемлемых солей. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Всякий раз, когда изомерный состав не указан, включаются все возможные изомеры.

Термин «по существу чистый» означает, что стереоизомер-мишень содержит не более 35%, например, не более 30%, дополнительно, например, не более 25%, дополнительно, например, не более 20% массовых любого(ых) другого(их) стереоизомера(ов). В некоторых вариантах осуществления, термин «по существу чистый» означает, что стереоизомер-мишень содержит не более 10%, например, не более 5%, например, не более 1% массовых любого(ых) другого(их) стереоизомера(ов).

Когда соединения содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, подразумевается, что такие двойные связи включают геометрические изомеры E и Z.

Некоторые из соединений могут существовать с разными точками

присоединения водорода, называемыми таутомерами. Например, соединения, включающие карбонильные группы $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (кето формы), могут подвергаться таутомерии с образованием гидроксильных групп $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ (енольные формы). И кето-, и енольная формы, по отдельности, а также их смеси, также должны быть включены там, где это применимо.

Может оказаться выгодным отделить продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Желаемые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают (далее, разделяют) до желаемой степени гомогенности методами, общепринятыми в данной области техники. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например: с обращенной фазой и нормальной фазой; эксклюзионный; ионный обмен; способы и аппараты для жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; аналитический в малом масштабе; со симулированным движущимся слоем («SMB») и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также методы тонкослойной и флэш-хроматографии в малом масштабе. Специалист в данной области техники применит методики, с наибольшей вероятностью обеспечивающие желаемое разделение.

Смеси диастереомеров можно разделить на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереоизомеров на соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колонки ВЭЖХ.

Отдельный стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен разделением рацемической смеси с использованием такого способа, как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов. Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях.

«Фармацевтически приемлемые соли» включают, но не ограничены ими, соли с неорганическими кислотами, выбранные, например, из гидрохлоратов, фосфатов, дифосфатов, гидроброматов, сульфатов, сульфидов и нитратов; а также соли с органическими кислотами, выбранными, например, из малатов, малеатов, fumarатов, тартратов, сукцинатов, цитратов, лактатов, метансульфонатов, п-толуолсульфонатов, 2-гидроксиэтилсульфонатов, бензоатов, салицилатов, стеаратов, алканоатов, таких как ацетат, и соли с $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n выбран от 0 до 4. Подобным образом, примеры фармацевтически приемлемых катионов включают, но не ограничены ими, натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний.

Кроме того, если соединение получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, аддитивная соль, такая как фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные синтетические методики, которые можно использовать без ненужных экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

«Лечение», «лечить» или «лечение» относится к введению, по меньшей мере, одного соединения и/или, по меньшей мере, одного его стереоизомера, и/или, по меньшей мере, одного его гидрата, и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

«Эффективное количество» относится к количеству, по меньшей мере, одного соединения и/или, по меньшей мере, одного его стереоизомера, и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли, эффективному для «лечения» заболевания или нарушения у субъекта, и которое будет вызывать в значительной степени биологический или медицинский ответ искомой ткани, системы, животного или человека, например, при введении, является достаточным для профилактики развития или облегчения, до некоторой степени, одного или нескольких симптомов состояния или нарушения, которое лечат. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

Термин « по меньшей мере, один заместитель» включает, например, от 1 до 4, например, от 1 до 3, а также 1 или 2 заместителя. Например, «по меньшей мере, один заместитель R^{16} » в настоящем документе включает от 1 до 4, например, от 1 до 3, а также 1 или 2 заместителей, выбранных из списка R^{16} , как описано в настоящем документе.

Рассматриваемые соединения и их стереоизомеры, их гидраты и их фармацевтически приемлемые соли можно применять для лечения отдельно или в

комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления, соединения, их стереоизомеры, их гидраты и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным терапевтическим агентом. Соединение и/или одну фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, можно вводить, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом в одной дозированной форме или в разных дозированных формах. При введении в виде разных дозированных форм, по меньшей мере, один другой терапевтический агент можно вводить до, одновременно с или после введения соединения и/или одной фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе.

Также предложена композиция, содержащая рассматриваемое соединение и его стереоизомеры, его гидраты и его фармацевтически приемлемые соли и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

Композицию, содержащую рассматриваемое соединение и его стереоизомеры, его гидраты и его фармацевтически приемлемые соли, можно вводить различными известными способами, например, перорально, местно, ректально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея или через имплантированный резервуар, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, природы и тяжести состояний, для которых вводится активный ингредиент. Термин «парентеральное», используемый в настоящем документе, включает подкожные, внутрикожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутриартериальные, интрасиновиальные, интрастернальные, интратекальные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или инфузии. Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть удобно представлены в виде стандартной дозированной формы и приготовлены любым из способов, хорошо известных в данной области техники.

Рассматриваемые соединения и их стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить перорально в твердых дозированных формах, таких как капсулы, таблетки, пастилки, драже, гранулы и порошки, или в жидких дозированных формах, таких как эликсиры, сиропы, эмульсии, дисперсии и суспензии. Рассматриваемые соединения и их стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, также можно вводить парентерально в стерильных жидких дозированных формах, таких как дисперсии, суспензии или растворы. Другие дозированные формы, которые также можно использовать для введения рассматриваемых соединений и их стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе, в виде мази, крема, капель, трансдермального пластыря или порошка для местного введения, в виде офтальмологического раствора или суспензии, т.е. глазные капли, для глазного введения, в виде аэрозольного спрея или порошковой композиции для ингаляции или интраназального введения, или в виде крема, мази, спрея или суппозитория для

ректального или вагинального введения.

Также можно использовать желатиновые капсулы, содержащие соединение и/или, по меньшей мере, одну его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе, и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и подобные. Подобные разбавители можно использовать для изготовления прессованных таблеток. И таблетки, и капсулы могут быть изготовлены в виде продуктов с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение определенного периода времени. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой или пленочной оболочкой для маскировки любого неприятного вкуса и защиты таблетки от атмосферы, или кишечнорастворимой оболочкой для избирательного расщепления в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие дозированные формы для перорального введения могут дополнительно содержать, по меньшей мере, один агент, выбранный из красителей и ароматизаторов, для повышения приемлемости для пациента.

Как правило, примерами подходящих носителей для парентеральных растворов могут быть вода, подходящее масло, солевой раствор, водная декстроза (глюкоза) и соответствующие растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Растворы для парентерального введения могут содержать водорастворимую соль, по меньшей мере, одного описанного в настоящем документе соединения, по меньшей мере, один подходящий стабилизирующий агент и, при необходимости, по меньшей мере, одно буферное вещество. Примерами подходящих стабилизаторов могут быть антиоксиданты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, отдельно или в сочетании. Лимонная кислота и ее соли и ЭДТК натрия также могут быть использованы в качестве примеров подходящих стабилизаторов. Кроме того, парентеральные растворы могут дополнительно содержать, по меньшей мере, один консервант, выбранный, например, из хлорида бензалкония, метил- и пропилпарабена и хлорбутанола.

Фармацевтически приемлемый носитель, например, выбран из носителей, которые совместимы с активными ингредиентами композиции (и, в некоторых вариантах осуществления, способны стабилизировать активные ингредиенты) и не вредны для субъекта, подлежащего лечению. Например, солюбилизующие агенты, такие как циклодекстрины (которые могут образовывать специфические, более растворимые комплексы с, по меньшей мере, одним соединением и/или, по меньшей мере, одной фармацевтически приемлемой солью, описанными в настоящем документе), могут быть использованы в качестве фармацевтических эксципиентов для доставки активных ингредиентов. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие как D&C Yellow # 10. Подходящие фармацевтически приемлемые носители описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, стандартном справочном тексте в данной

области техники.

Для введения ингаляцией, рассматриваемые соединения и их стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли могут быть удобно доставлены в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзеров. Рассматриваемые соединения и их стереоизомеры и их фармацевтически приемлемые соли также могут быть доставлены в виде порошков, которые могут быть составлены, и порошкообразная композиция может ингалироваться с помощью вдувающего порошкового ингалятора. Одной типовой системой доставки для ингаляции может быть аэрозоль для дозированной ингаляции (MDI), который может быть составлен в виде суспензии или раствора рассматриваемого соединения и его стереоизомеров, его гидратов, и его фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе, по меньшей мере, в одном подходящем пропелленте, выбранном, например, из фторуглеродов и углеводородов.

Для глазного введения, офтальмологический препарат может быть составлен с соответствующей массовой долей раствора или суспензии рассматриваемого соединения и его стереоизомеров, его гидратов и его фармацевтически приемлемых солей в подходящем офтальмологическом носителе, так что рассматриваемое соединение и его стереоизомеры, его гидраты и, по меньшей мере, одна его фармацевтически приемлемая соль находится в контакте с поверхностью глаза в течение периода времени, достаточного для проникновения соединения в роговицу и внутренние области глаза.

Полезные фармацевтические дозированные формы для введения рассматриваемых соединений и их стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, твердые и мягкие желатиновые капсулы, таблетки, парентеральные инъекции и пероральные суспензии.

Вводимая доза будет зависеть от таких факторов, как возраст, состояние здоровья и масса тела реципиента, степень заболевания, тип сопутствующего лечения, если таковое имеется, частота лечения и характер желаемого эффекта. Обычно суточная доза активного ингредиента может варьироваться, например, от 0,1 до 2000 мг в день. Например, 10-500 мг один или несколько раз в день могут быть эффективными для получения желаемых результатов.

В некоторых вариантах осуществления, большое количество стандартных капсул может быть получено путем заполнения каждой стандартной твердой желатиновой капсулы, состоящей из двух частей, например, 100 миллиграммами рассматриваемого соединения и его стереоизомеров, его гидратов и его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, в виде порошка, 150 миллиграммами лактозы, 50 миллиграммами целлюлозы и 6 миллиграммами стеарата магния.

В некоторых вариантах осуществления, может быть приготовлена смесь

соединения, его стереоизомеров и его фармацевтически приемлемых солей, перевариваемого масла, такого как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло, и впрыснута с помощью поршневого насоса в желатин с образованием мягких желатиновых капсул, содержащих 100 миллиграмм активного ингредиента. Капсулы промывают и сушат.

В некоторых вариантах осуществления, большое количество таблеток может быть приготовлено обычными методами, так что стандартная дозировка содержит, например, 100 миллиграммов соединения, его стереоизомеров и его фармацевтически приемлемых солей, 0,2 миллиграмма коллоидного диоксида кремния, 5 миллиграммов стеарата магния, 275 миллиграммов микрокристаллической целлюлозы, 11 миллиграммов крахмала и 98,8 миллиграммов лактозы. Соответствующие покрытия могут быть нанесены для улучшения вкусовых качеств или замедления всасывания.

В некоторых вариантах осуществления, парентеральная композиция, пригодная для введения путем инъекции, может быть приготовлена путем перемешивания 1,5% массовых соединения и/или, по меньшей мере, его энантиомера, диастереомера или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, в 10% объемных пропиленгликоля. Раствор доводят до ожидаемого объема водой для инъекций и стерилизуют.

В некоторых вариантах осуществления, водная суспензия может быть приготовлена для перорального введения. Например, каждые 5 миллилитров водной суспензии, содержащей 100 миллиграммов тонкоизмельченного соединения, его стереоизомеров и его фармацевтически приемлемых солей, 100 миллиграммов карбоксиметилцеллюлозы натрия, 5 миллиграммов бензоата натрия, 1,0 грамм раствора сорбита, USP, и 0,025 миллилитров ванилина, можно использовать.

Одни и те же дозированные формы обычно можно использовать, когда соединение, его стереоизомеры и его фармацевтически приемлемые соли вводят поэтапно или в сочетании, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом. При введении лекарственных средств в физической комбинации, дозированную форму и способ введения следует выбирать в зависимости от совместимости комбинированных лекарственных средств. Таким образом, термин совместное введение подразумевает введение, по меньшей мере, двух агентов одновременно или последовательно или, альтернативно, в виде комбинации с фиксированной дозой, по меньшей мере, двух активных компонентов.

Соединения, их стереоизомеры, их гидраты и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, можно вводить в виде единственного активного ингредиента или в комбинации, по меньшей мере, с одним вторым активным ингредиентом.

Рассматриваемые соединения, их стереоизомеры, их гидраты и/или фармацевтически приемлемые соли включают в фармацевтические композиции или составы. Композиции будут содержать фармацевтически приемлемые разбавители

и/или носители, т.е. разбавители или носители, которые являются физиологически совместимыми и по существу не содержат патогенных примесей. Подходящие эксципиенты или носители и способы приготовления композиций для введения известны или очевидны специалистам в данной области техники и более подробно описаны в таких публикациях, как Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Co, NJ (1991). Композиции также могут быть в форме композиций с контролируемым высвобождением или пролонгированным высвобождением, как известно в данной области техники. Для многих областей применения, рассматриваемые соединения вводят в утреннее/дневное время с перерывом в ночное время.

Рассматриваемые соединения могут использоваться сами по себе или в форме их фармацевтически приемлемых солей, таких как гидрохлориды, гидробромиды, ацетаты, сульфаты, цитраты, карбонаты, трифторацетаты и подобные. Когда соединения содержат относительно кислые функциональные группы, соли могут быть получены путем добавления желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают натриевые, калиевые, кальциевые, аммониевые, органические амино- или магниевые соли или подобные. Когда соединения содержат относительно основные функциональные группы, соли могут быть получены добавлением желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, карбоновая, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, иодоводородная или фосфористая кислоты и подобные, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомаляновая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и подобные. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и подобные, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и подобные (см., например, Verge et al., «Pharmaceutical Salts», Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

Нейтральные формы соединений могут быть регенерированы контактированием соли с основанием или кислотой и выделением исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных форм солей некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

В дополнение к формам солей, настоящее изобретение предлагает соединения, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в

настоящем документе, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто полезны, потому что, в некоторых ситуациях, их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Например, они могут быть более биодоступными при пероральном введении, чем исходное лекарственное средство. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области техники известно большое разнообразие производных пролекарств, таких как производные, основанные на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером, без ограничения, пролекарства может быть соединение по настоящему изобретению, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство»), но которое затем метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активного вещества.

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и предполагается, что они входят в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения по изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для целей, предусмотренных настоящим изобретением, и предполагается, что они входят в объем изобретения.

Некоторые из рассматриваемых соединений имеют асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; предполагается, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения, такие как дейтерий, например $-CD_3$, CD_2H или CDH_2 вместо метила. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Предполагается, что все изотопные варианты соединений по изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем изобретения.

Соединения обычно вводят в «терапевтически эффективном количестве», т.е. в таком количестве рассматриваемого соединения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека,

который требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. Термин «терапевтически эффективное количество» включает такое количество соединения, которое при введении является достаточным для профилактики развития или до некоторой степени облегчения одного или нескольких симптомов состояния или нарушения, подвергаемого лечению. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

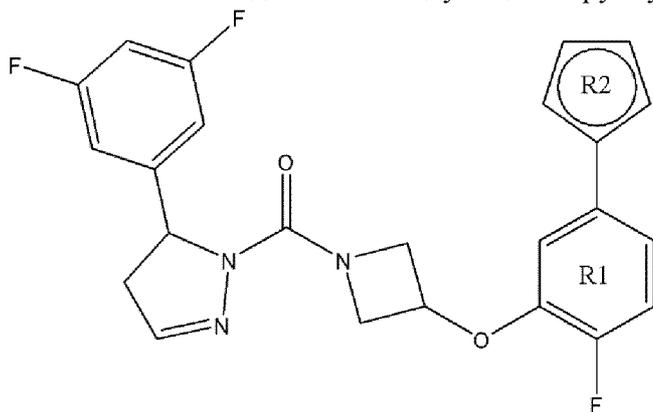
Контакт обычно осуществляется путем введения субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений, имеющих общую формулу I (выше), включая различные варианты осуществления, описанные выше. Обычно введение регулируют для достижения терапевтической дозы примерно от 0,1 до 50, предпочтительно, от 0,5 до 10, более предпочтительно, от 1 до 10 мг/кг, хотя оптимальные дозы зависят от конкретного соединения и обычно определяются эмпирически для каждого соединения.

Термин «стандартные дозированные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных доз для людей и других млекопитающих, где каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом. Типовые стандартные дозированные формы включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы, леденцы и подобные в случае твердых композиций. В таких композициях, миметик обычно является второстепенным компонентом (от примерно 0,1 до примерно 50% массовых или, предпочтительно, от примерно 1 до примерно 40% массовых), и остальная часть представляет собой различные наполнители или носители и технологические добавки, полезные для формирования желаемой дозированной формы. Стандартные дозированные формы предпочтительно составляют примерно 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 или 1000 мг на единицу. В конкретном варианте осуществления, стандартные дозированные формы упакованы в мультиупаковку, приспособленную для последовательного применения, такую как блистерная упаковка, содержащая листы по меньшей мере из 6, 9 или 12 стандартных дозированных форм.

Рассматриваемые композиции также могут быть скомбинированы и/или вводиться совместно с другим соединением для лечения применимых показаний или для лечения запрограммированной гибели клеток. В вариантах осуществления, применимые показания включают черепно-мозговую травму, нейродегенеративные заболевания, вирусные инфекции, иммунную толерантность и рак, например, повышение противоопухолевого иммунитета при раке поджелудочной железы и меланоме.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему описанию

представляет собой соединение следующей структурной формулы I:

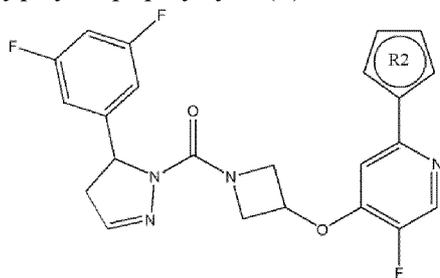


I

R1 представляет собой 1-F замещенный C6 арил, содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбилем; или его соль, гидрат или стереоизомер.

В одном варианте осуществления, заместители R2 независимо представляют собой C0-C6: альдегид, альдимин, алканоилокси, алкокси, алкоксикарбонил, алкилокси, алкил, алкенил, алкинил, амин, азо, галогены, карбамоил, карбонил, карбоксамидо, карбоксил, цианил, сложный эфир, галоформил, гидропероксил, гидроксил, имин, изоцианид, изоцианат, N-трет-бутоксикарбонил, нитрат, нитрил, нитрит, нитро, нитрозо, фосфат, фосфоно, сульфид, сульфонил, сульфо, сульфгидрил, тиол, тиоцианил, трифторметил или трифторметилловый эфир (OCF₃); R1 содержит N2, N4 или N2/N4; R2 содержит N1, N1/N2, N2/N3, N3/N4, N2/N5; N2/N4, S2/N4, N2/S4, S3/N4, N2/S3, N3/O4, N2/N3/S5, N2/N3/O5, N2/N3/N5 или N2/N3/N4; или любую комбинацию вышеуказанных заместителей.

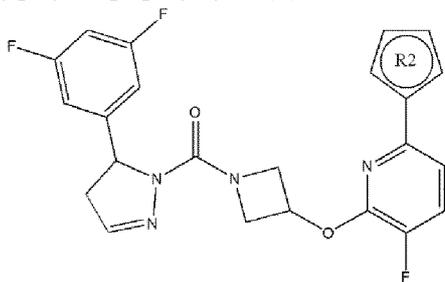
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу II(1):



II(1)

где R2 (кольцо 2) представляет собой C5 арил (5-членный арил), содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

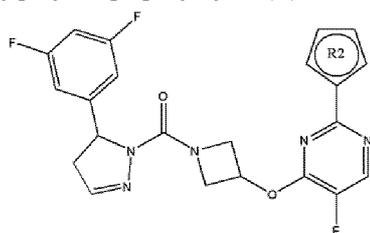
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу II(2):



II(2)

где R2 (кольцо 2) представляет собой C5 арил (5-членный арил), содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

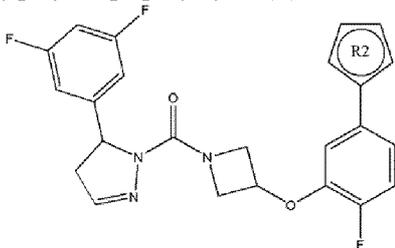
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу II(3):



II(3)

где R2 (кольцо 2) представляет собой C5 арил (5-членный арил), содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу II(4):

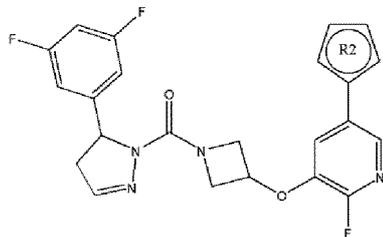


II(4)

где R2 (кольцо 2) представляет собой C5 арил (5-членный арил), содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

О, и необязательно замещенного гидрокарбила.

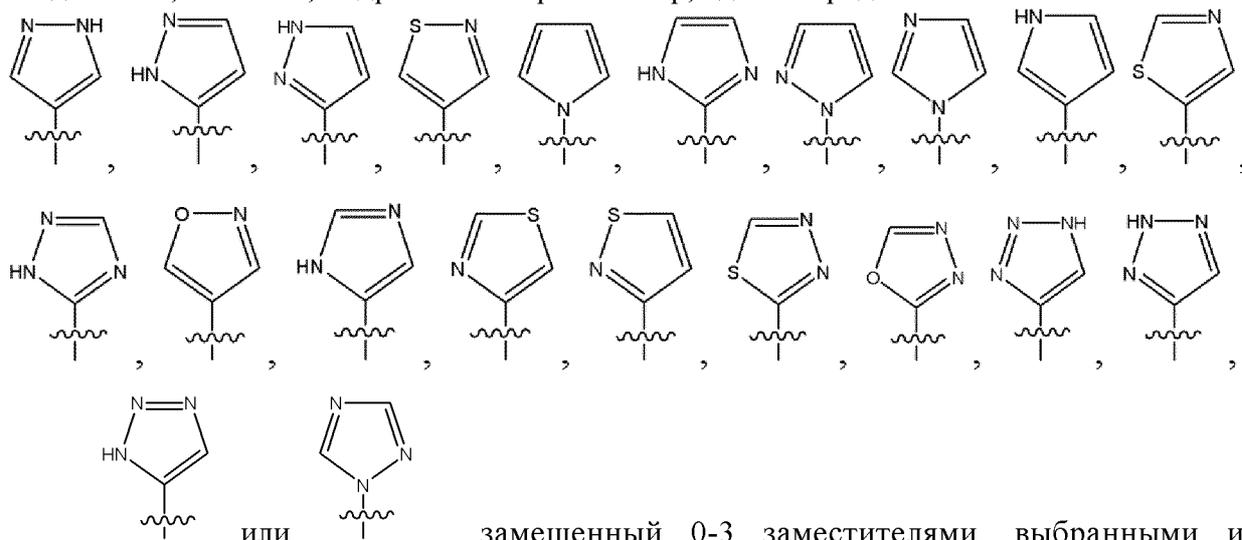
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу II(5):



II(5)

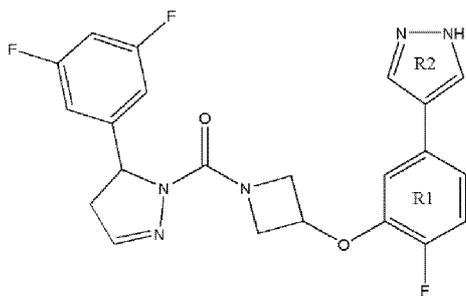
где R2 (кольцо 2) представляет собой C5 арил (5-членный арил), содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где R2 представляет собой



замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила, и все другие переменные, не определенные в настоящем документе конкретно, являются такими, как определены в любом из подходящих предшествующих вариантах осуществления.

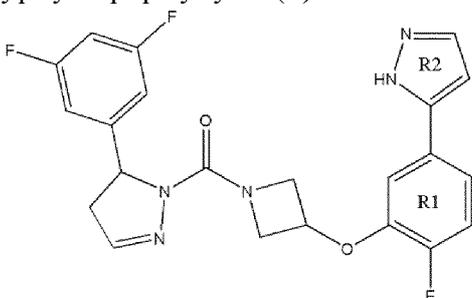
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу III(1):



III(1)

где R1 (кольцо 1) представляет собой 1-F замещенный С6 арил (6-членный арил), содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и где R2 (кольцо 2) представляет собой С5 арил, такой, как представлен в структурной формуле III(1), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

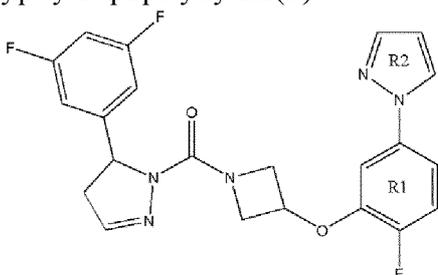
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу III(2):



III(2)

где R1 (кольцо 1) представляет собой 1-F замещенный С6 арил (6-членный арил), содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и где R2 (кольцо 2) представляет собой С5 арил такой, как представлен в структурной формуле III(2), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет следующую структурную формулу III(3):

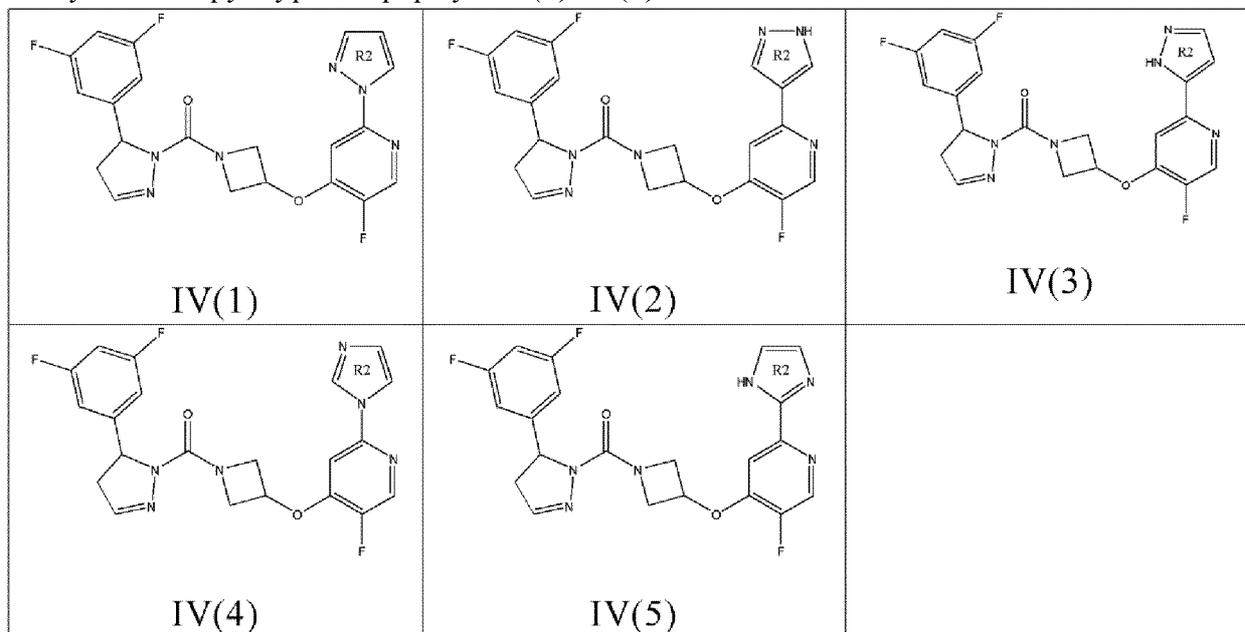


III(3)

где R1 (кольцо 1) представляет собой 1-F замещенный С6 арил (6-членный арил), содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и где R2 (кольцо 2) представляет собой

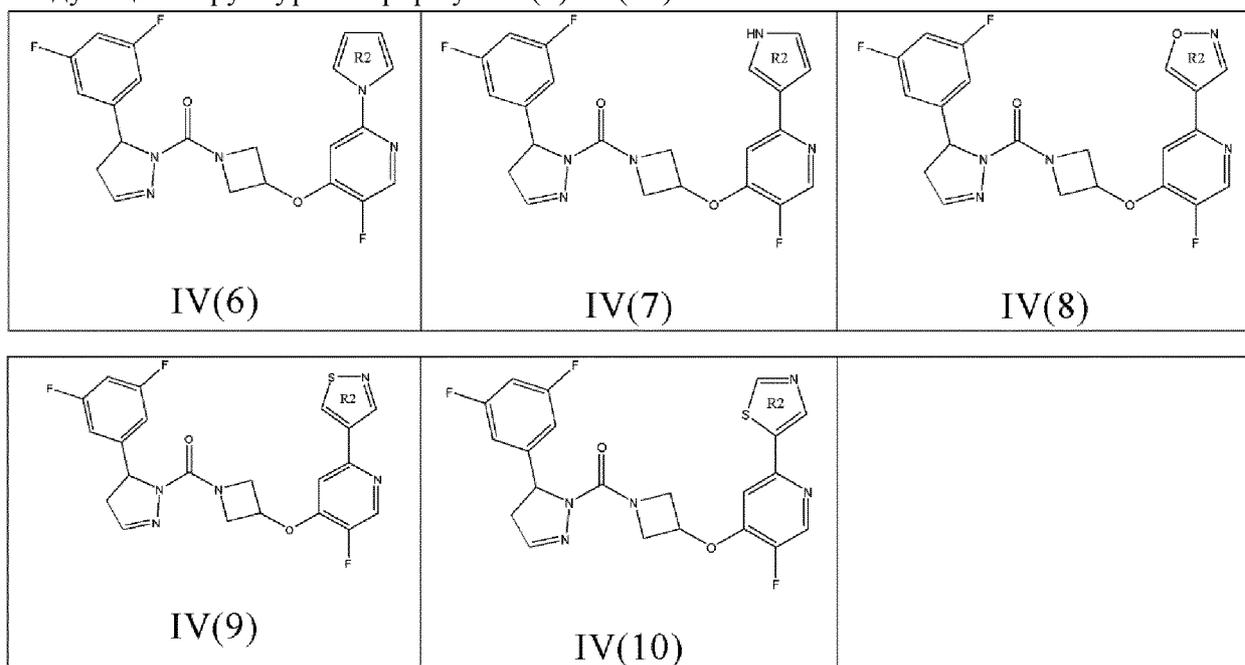
C5 арил такой, как представлен в структурной формуле III (3), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет одну из следующих структурных формул IV(1)-IV(5):



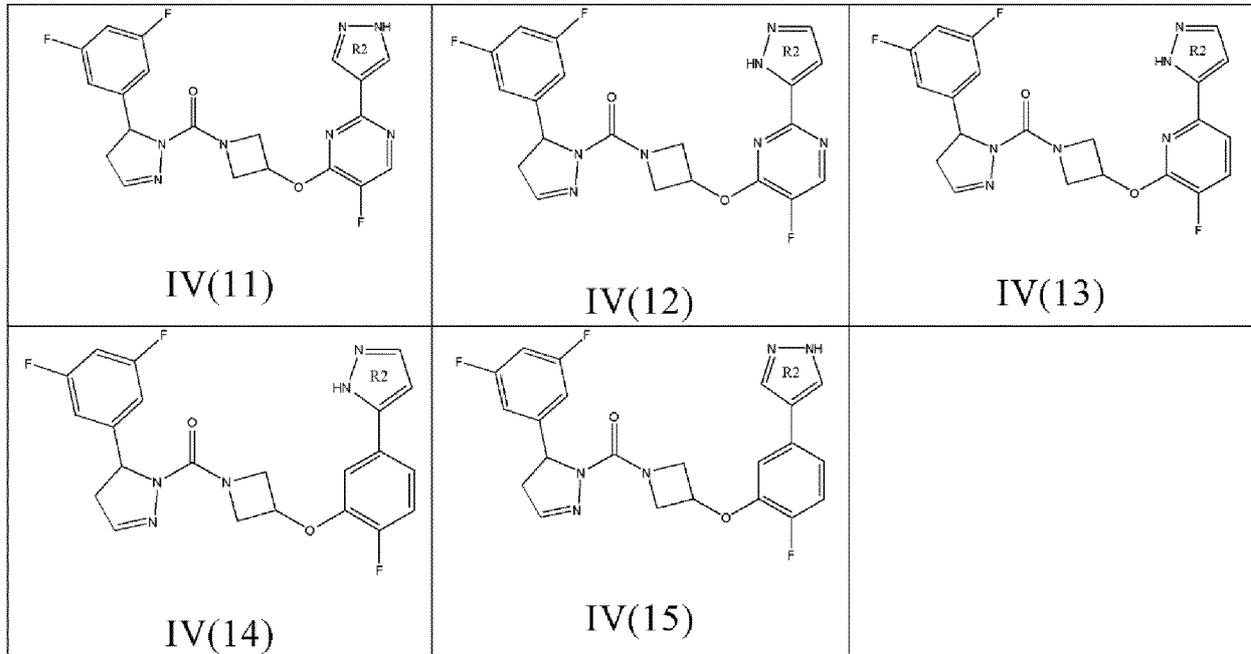
где R2 представляет собой C5 арил, такой, как представлен в структурной формуле IV(1)-IV(5), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет одну из следующих структурных формул IV(6)-IV(10):



где R2 представляет собой C5 арил, такой, как представлен в структурной формуле IV(6)-IV(10), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет одну из следующих структурных формул IV(11)-IV(15):



где R2 представляет собой C5 арил, такой, как представлен в структурной формуле IV(11)-IV(15), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где R2 представляет собой замещенный 0-3 R^a, где R^a, в каждом случае, независимо выбран из: галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)(C₁-C₆ алкила), -C(=O)(C₃-C₆ циклоалкила), -C(=O)(3-6-членного гетероциклила), =O, -NO₂, -C(=O)OR^s, -C(=O)NR^pR^q, -NR^pR^q, -NR^pC(=O)R^s, -NR^pC(=O)OR^s, -NR^pC(=O)NR^qR^r, -NR^pS(=O)_wR^s, -OR^s, -OC(=O)R^s, -OC(=O)OR^s, -OC(=O)NR^pR^q, -S(=O)_wR^s, и -S(=O)_wNR^pR^q; где

C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₂-C₆ алкенил и C₁-C₆ алкокси из R^a, C₁-C₆ алкил из -C(=O)(C₁-C₆ алкил), C₃-C₆ циклоалкил из -C(=O)(C₃-C₆ циклоалкила), и 3-6-членный гетероциклил из -C(=O)(3-6-членного гетероциклила) каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, =O, -C(=O)R^s, -C(=O)OR^s, -C(=O)NR^pR^q, -NR^pR^q, -NR^pC(=O)R^s, -NR^pC(=O)OR^s, -NR^pC(=O)NR^qR^r, -NR^pS(=O)_wR^s, -OR^s, -OC(=O)R^s, -OC(=O)OR^s, -OC(=O)NR^pR^q, -S(=O)_wR^s, -S(=O)_wNR^pR^q, C₃-C₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила; где

R^p, R^q, R^r, и R^s, в каждом случае, каждый независимо выбран из водорода, OH, NH₂, C₁-C₄ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила; где

C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, и 3-6-членный гетероцикл из любого из R^p , R^q , R^r , и R^s необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, -ОН, C_1 - C_6 алкила, $-O(C_1-C_6$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_6$ алкил)(C_1-C_6 алкила), $-C(=O)NH(C_1-C_6$ алкила), $-C(=O)(3-6-членного$ гетероцикла), $-C(=O)(C_3-C_6$ циклоалкила), C_3-C_6 циклоалкила, фенила и 3-6-членного гетероцикла; и где

w представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, и 2; и

все другие переменные, не определенные в настоящем документе конкретно, являются такими, как определены в любом из подходящих предшествующих вариантах осуществления.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где R_2 представляет собой замещенный 1-3 R^a , где R^a , в каждом случае, независимо выбран из: галогена; циано; 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного оксо; $-C(=O)(C_1-C_6$ алкила); $-C(=O)(C_3-C_6$ циклоалкила); $-C(=O)(4-6-членного$ гетероцикла); 3-4-членного циклоалкила;

$-C(=O)OR^s$, где R^s представляет собой H или C_1-C_3 алкил;

C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный ОН, NH_2 , циано, галогеном, C_1-C_3 алкоксилем, 3-4-членным циклоалкилом, 4-6-членным гетероциклом, $-C(=O)ОН$, $-C(=O)(4-6-членным$ гетероциклом), $-C(=O)NH(CH_2)_2ОН$ или $-C(=O)NH_2$;

$-C(=O)NR^pR^q$, где R^p и R^q каждый независимо выбран из H, ОН, CN, 4-6-членного гетероцикла, C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного ОН, и 3-4-членного циклоалкила, необязательно замещенного ОН;

$-NR^pR^q$, где R^p и R^q каждый независимо выбран из H, ОН, $-C(=O)CH_3$ и C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного ОН, 3-4-членным циклоалкилом или 6-членным гетероциклом;

$-NR^pC(=O)NR^qR^r$, где R^p , R^q и R^r каждый независимо выбран из H и C_1-C_3 алкила;

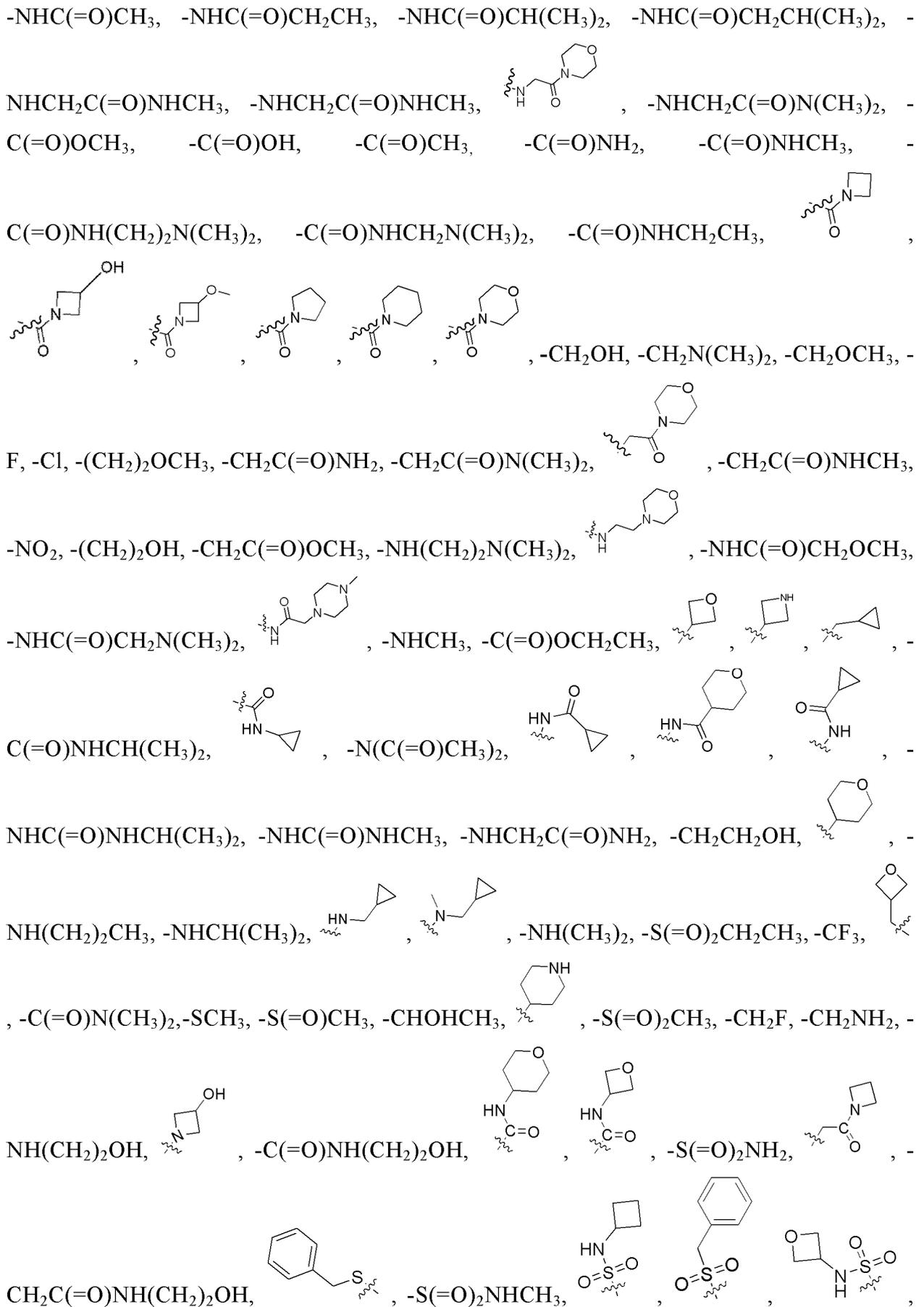
$-NR^pC(=O)R^s$, где R^p выбран из H и C_1-C_3 алкила, и R^s выбран из C_1-C_3 алкила и 3-4-членного циклоалкила;

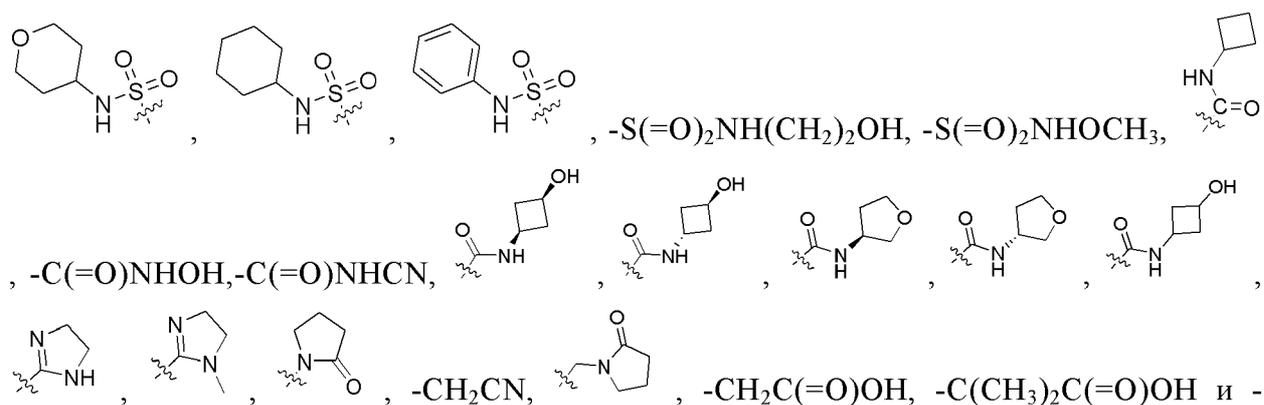
$-S(=O)_wR^s$, где R^s выбран из C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного фенила или NH_2 , и где w равен 0 или 2; и

$-S(=O)_wNR^pR^q$, где R^p и R^q каждый независимо выбран из H, 3-6-членного циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла и C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного ОН, C_1-C_3 алкоксила или фенила, и где w равно 2; и

все другие переменные, не определенные в настоящем документе конкретно, являются такими, как определены в любом из подходящих предшествующих вариантах осуществления.

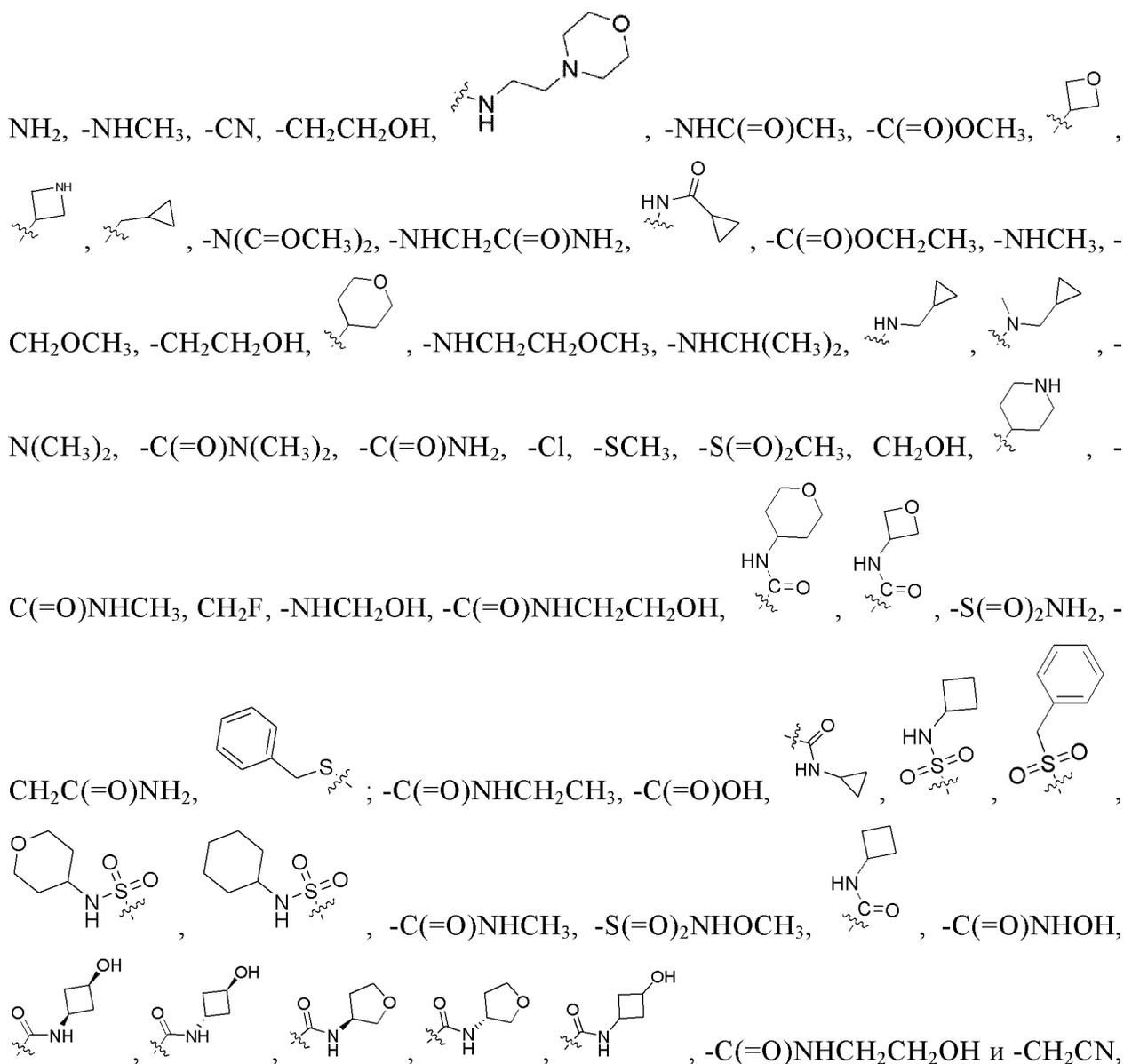
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где R_2 представляет собой замещенный 1-3 R^a , где R^a , в каждом случае, независимо выбран из метила, этила, $-NH_2$, $-CN$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)OCH_3$,





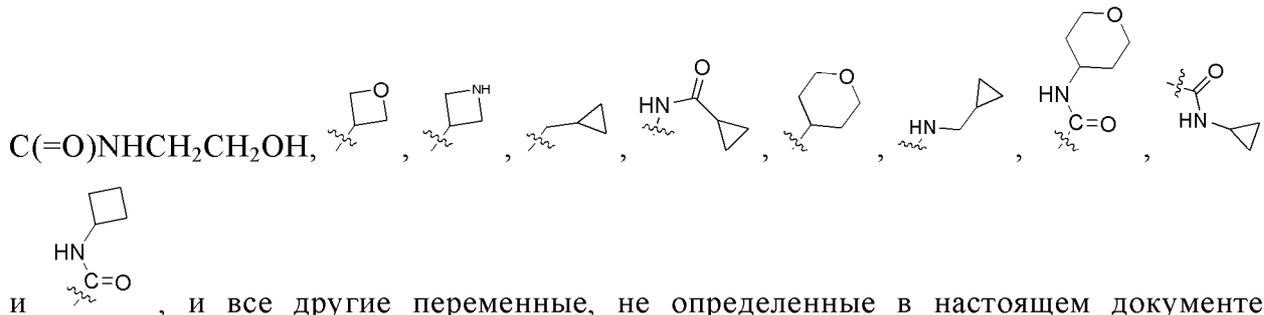
и все другие переменные, не определенные в настоящем документе конкретно, являются такими, как определены в любом из подходящих предшествующих вариантах осуществления.

В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где R2 представляет собой замещенный 1-3 R^a, где R^a, в каждом случае, независимо выбран из метила, этила, -



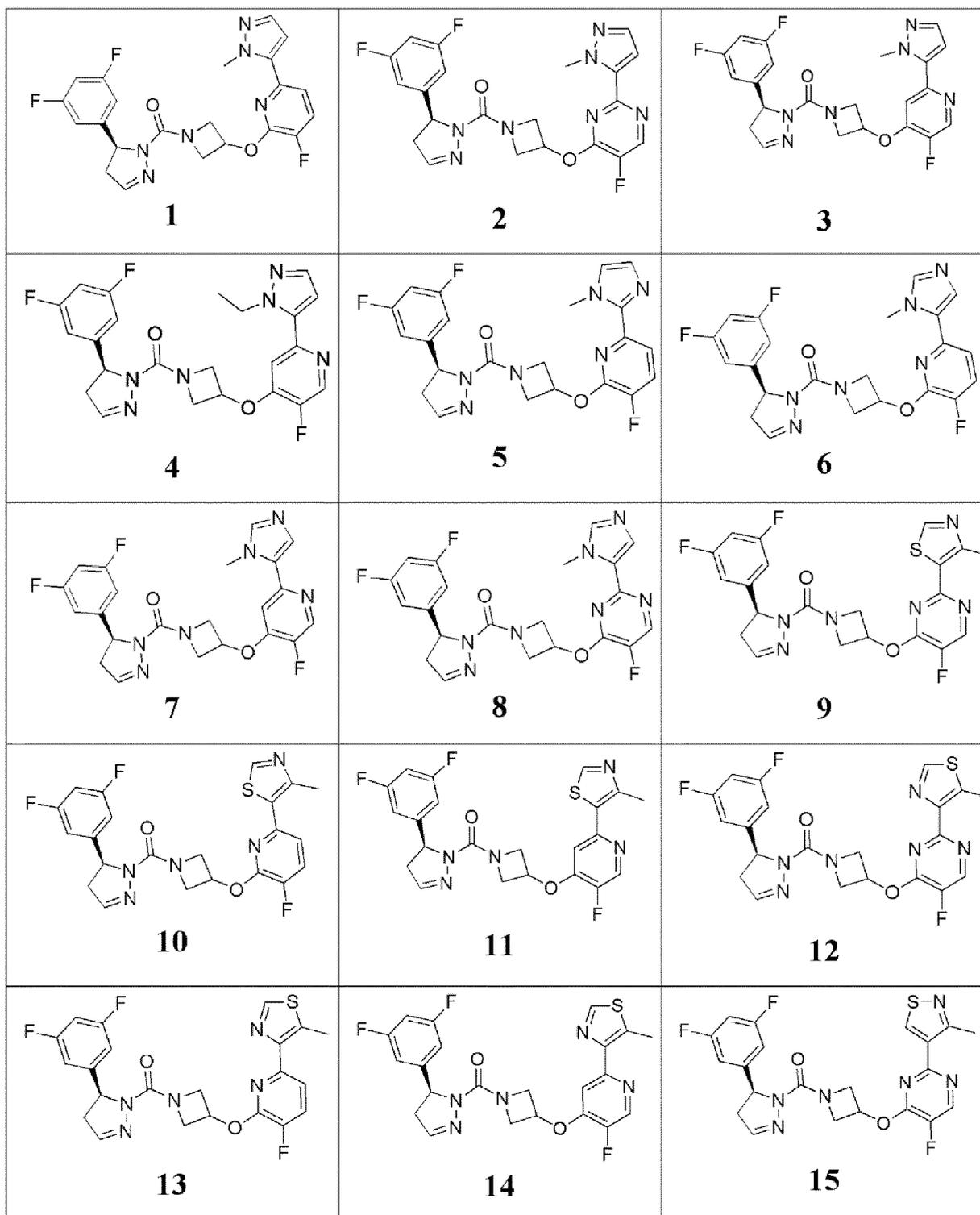
и все другие переменные, не определенные в настоящем документе конкретно, являются такими, как определены в любом из подходящих предшествующих вариантах осуществления.

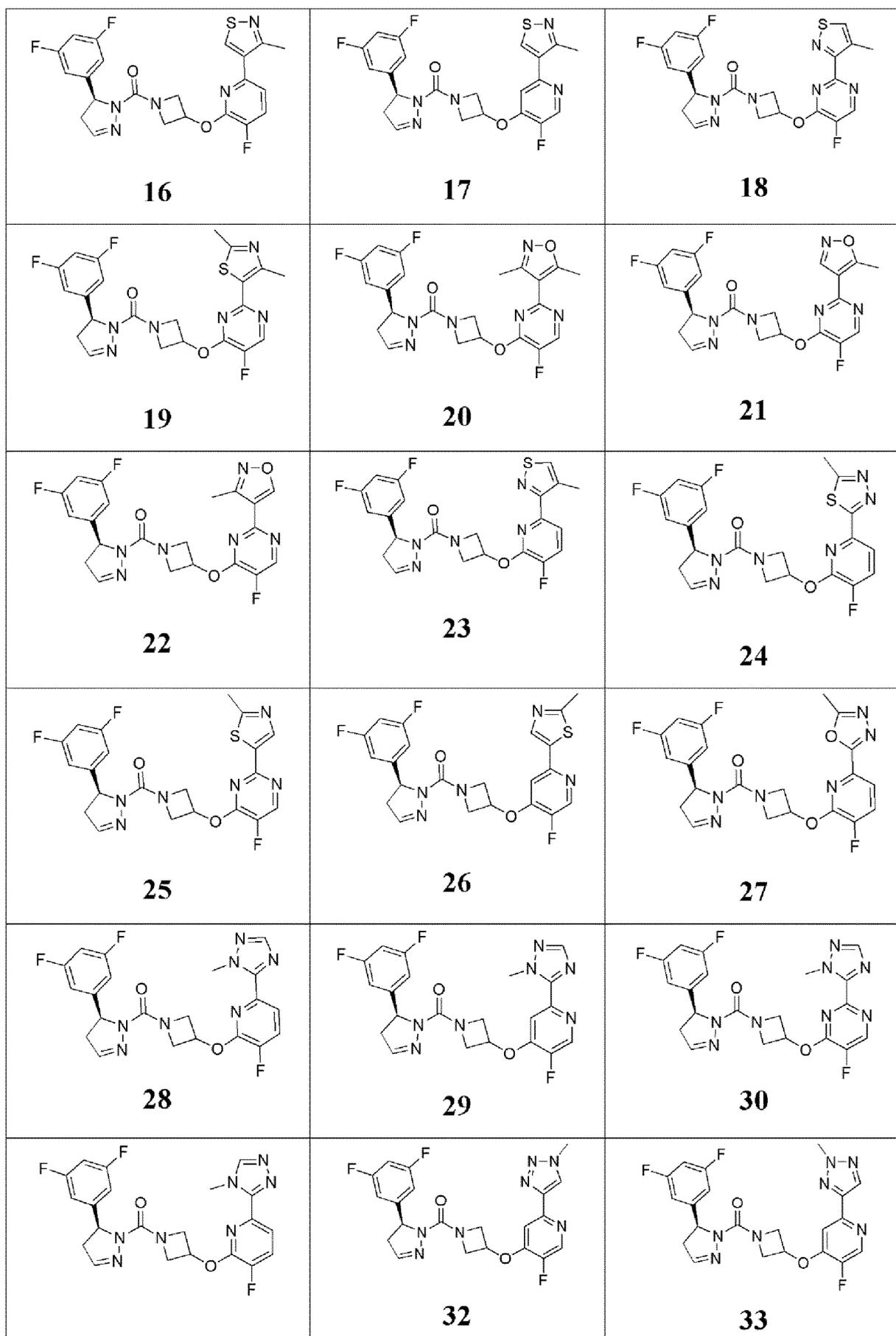
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где R² представляет собой замещенный 1-3 R^a, где R^a, в каждом случае, независимо выбран из метила, этила, -NH₂, -C(=O)NH₂, -NHCH₃, -CN, -CH₂CN, -NHCH₂OH, -CH₂NH₂, -SCH₃, CONHCH₃, -SO₂CH₃, -CH₂OH, -Cl, -N(CH₃)₂, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OH, -S(=O)₂NH₂, -CH₂C(=O)NH₂, -

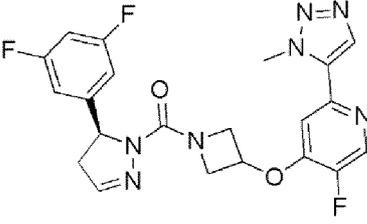
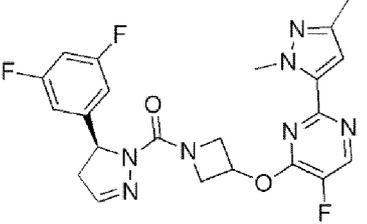
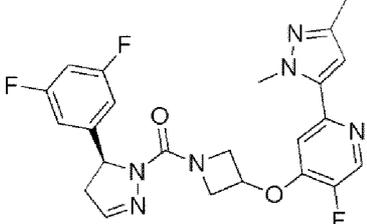
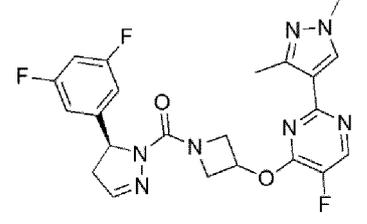
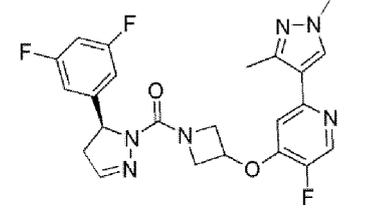
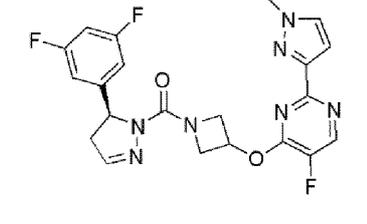
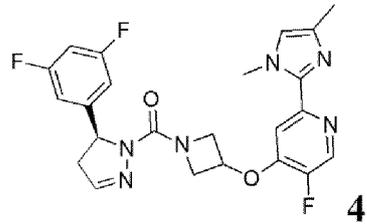
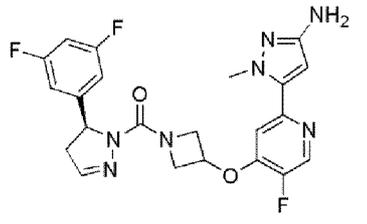
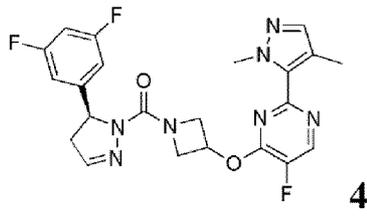
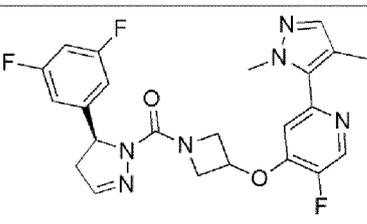
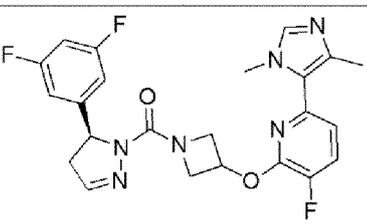
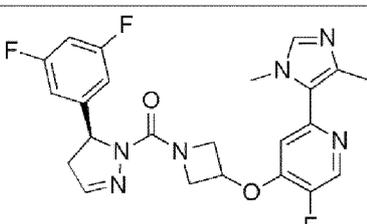
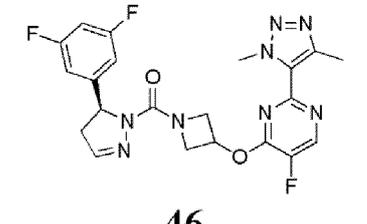
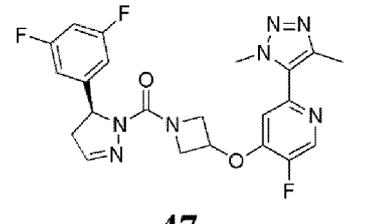
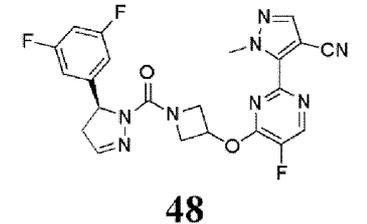
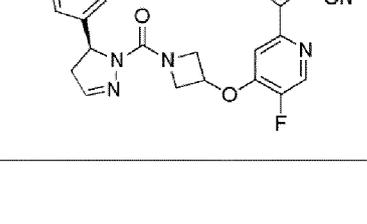
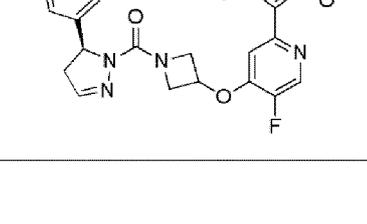
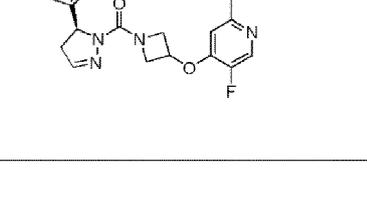


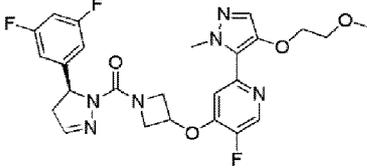
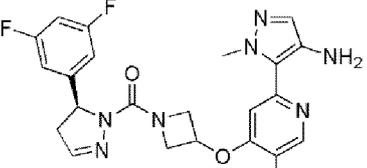
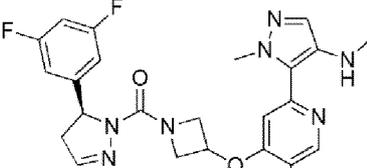
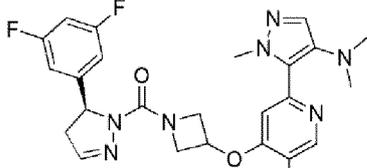
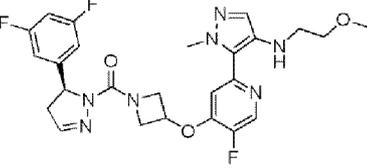
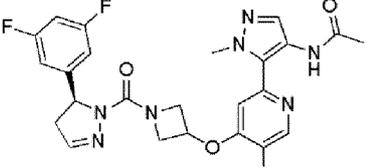
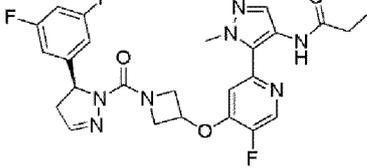
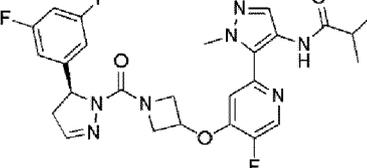
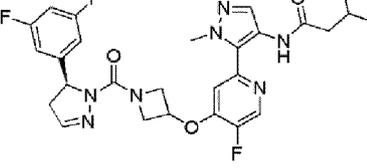
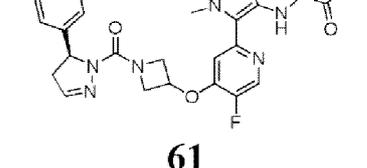
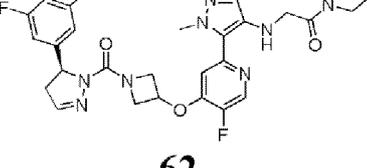
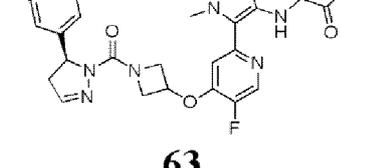
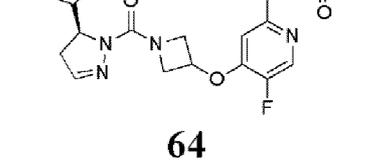
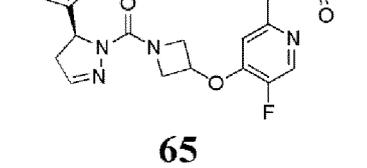
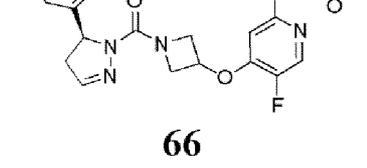
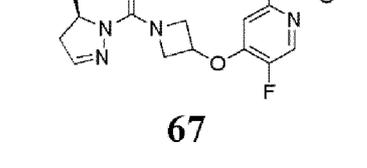
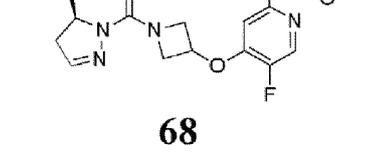
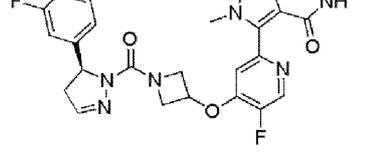
В одном варианте осуществления, в настоящем описании предложено соединение, его соль, гидрат или стереоизомер, где соединение имеет одну из структурных формул в таблицах 1 и 3.

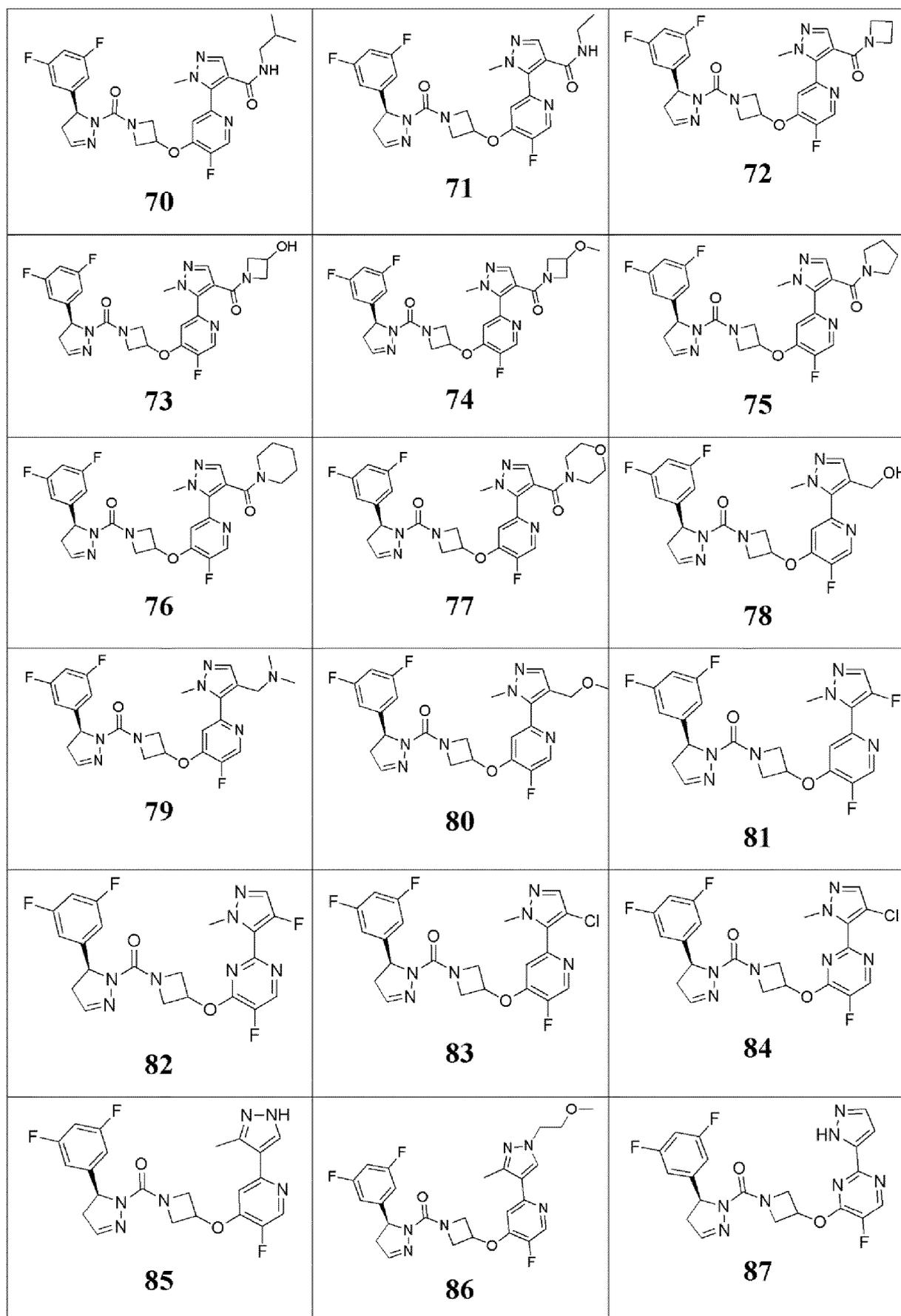
Таблица 1: Активные соединения 1-116: структуры

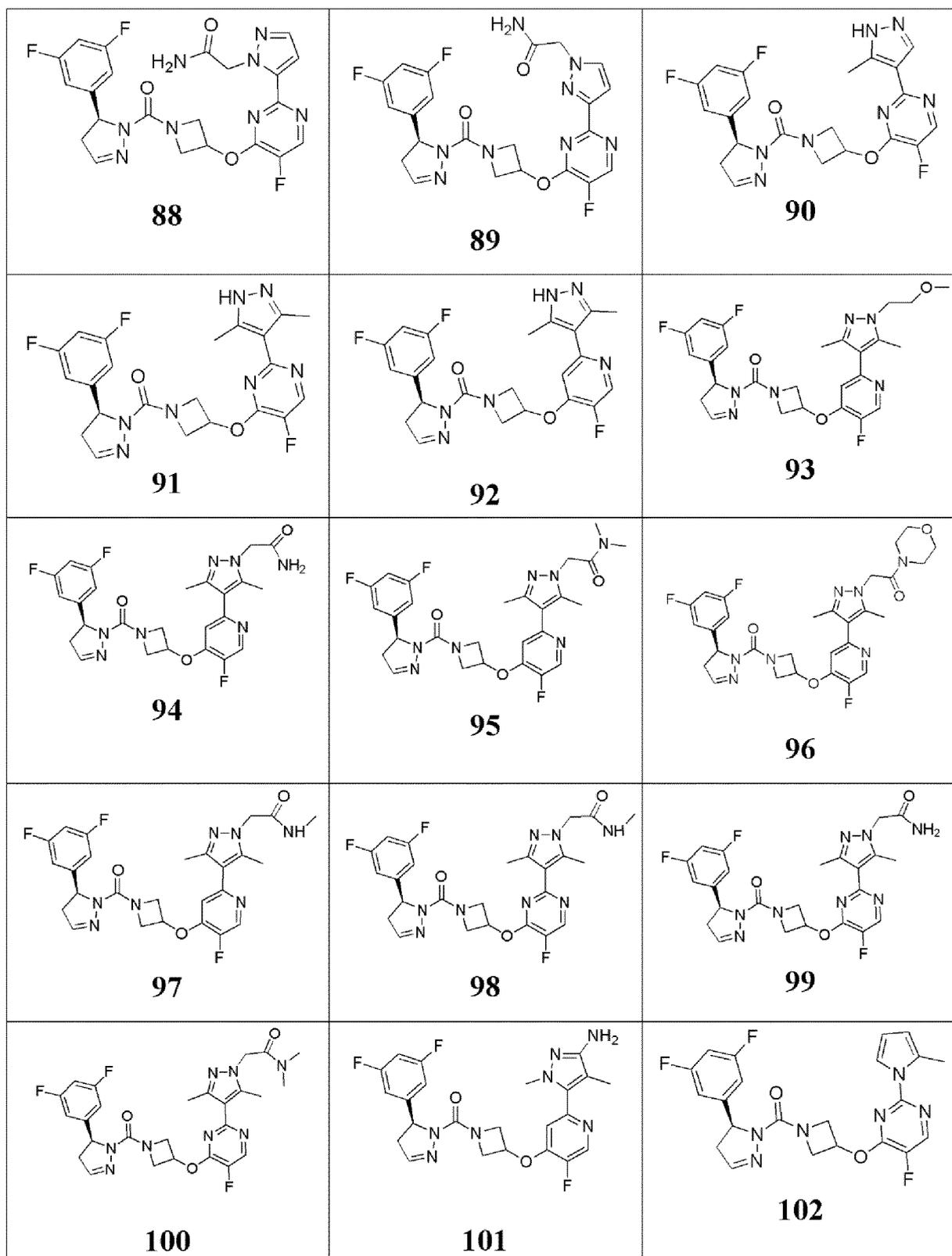


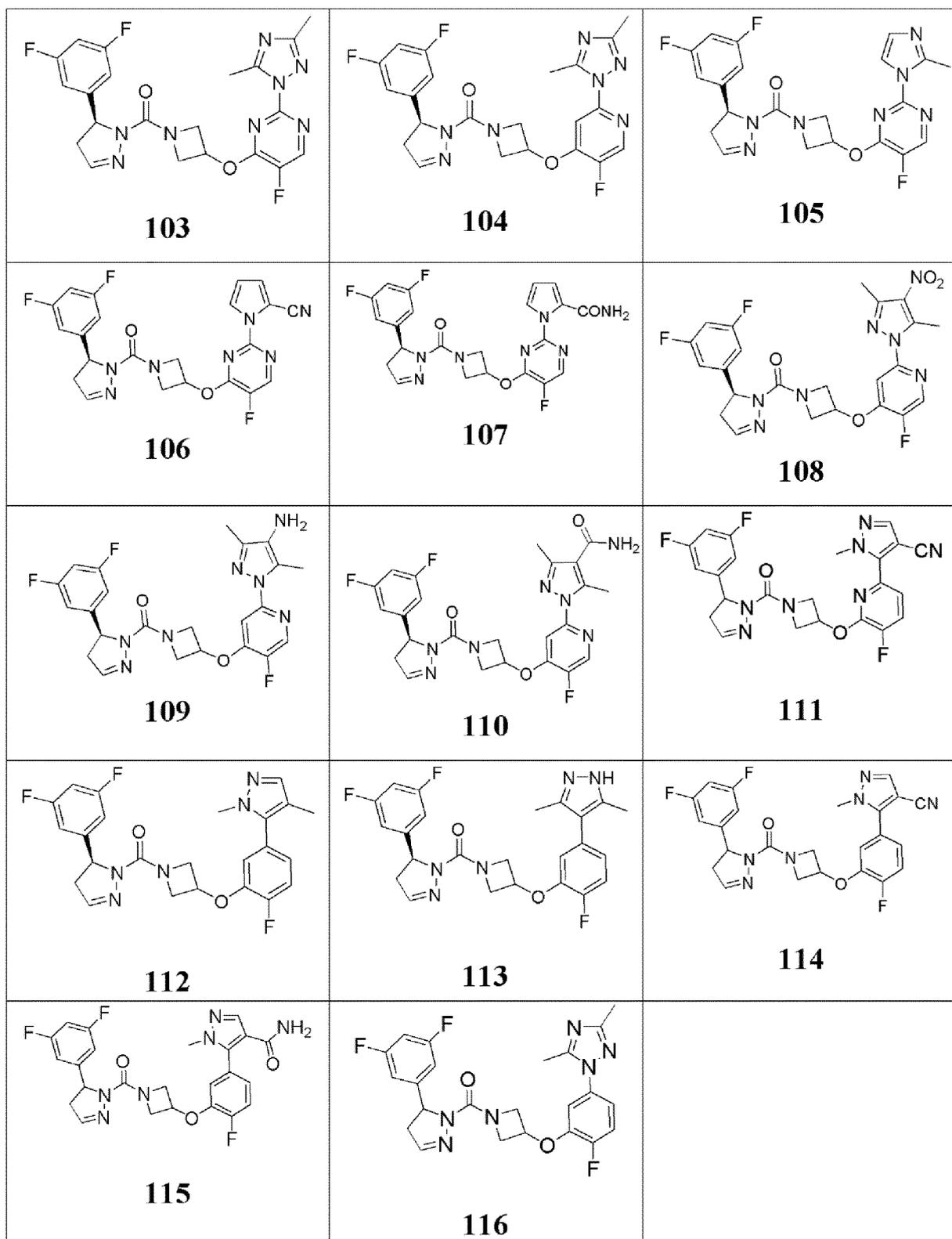


31		
 34	 35	 36
 37	 38	 39
 0	 41	 2
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51

49	50	51
 <p>52</p>	 <p>53</p>	 <p>54</p>
 <p>55</p>	 <p>56</p>	 <p>57</p>
 <p>58</p>	 <p>59</p>	 <p>60</p>
 <p>61</p>	 <p>62</p>	 <p>63</p>
 <p>64</p>	 <p>65</p>	 <p>66</p>
 <p>67</p>	 <p>68</p>	 <p>69</p>



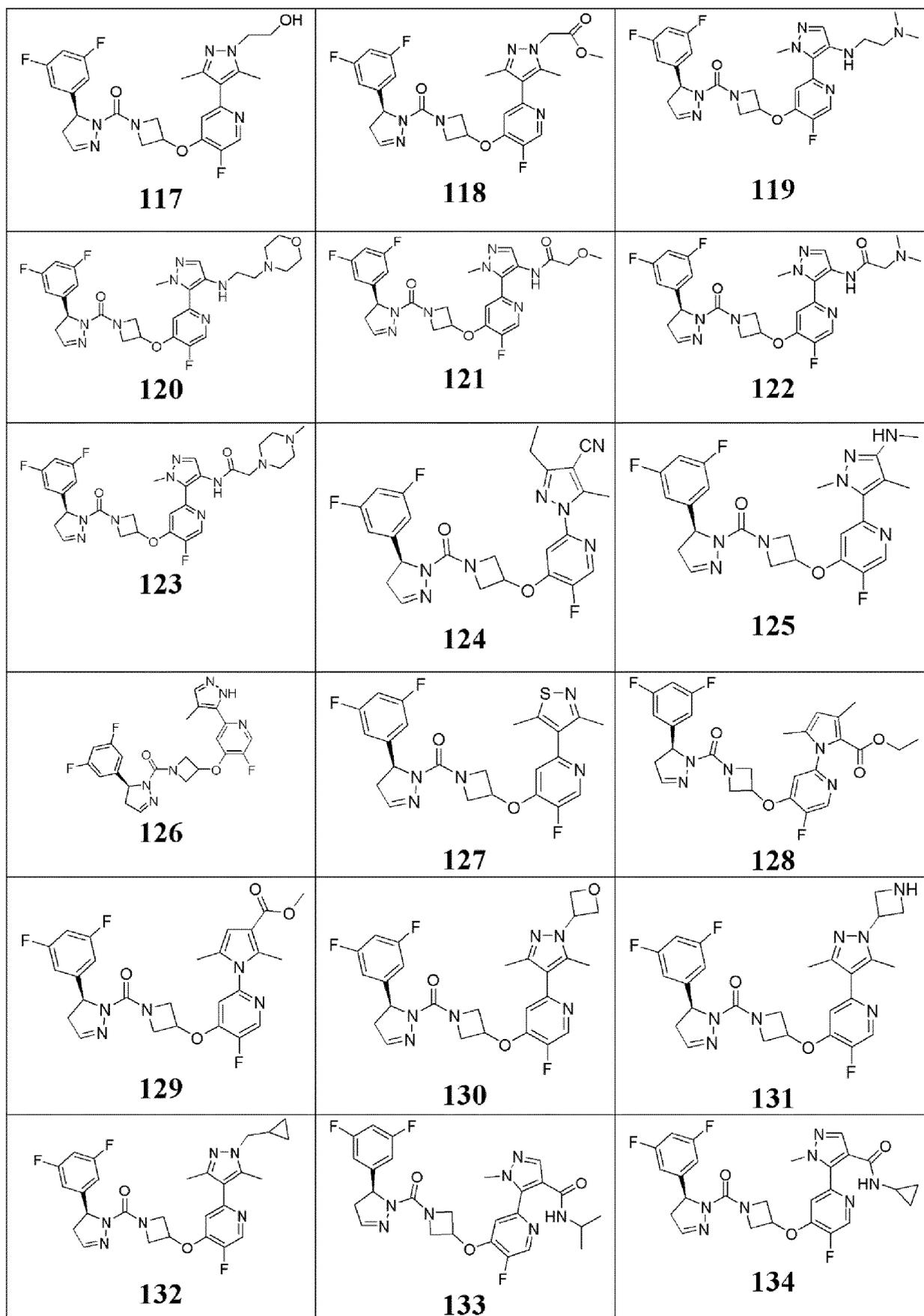


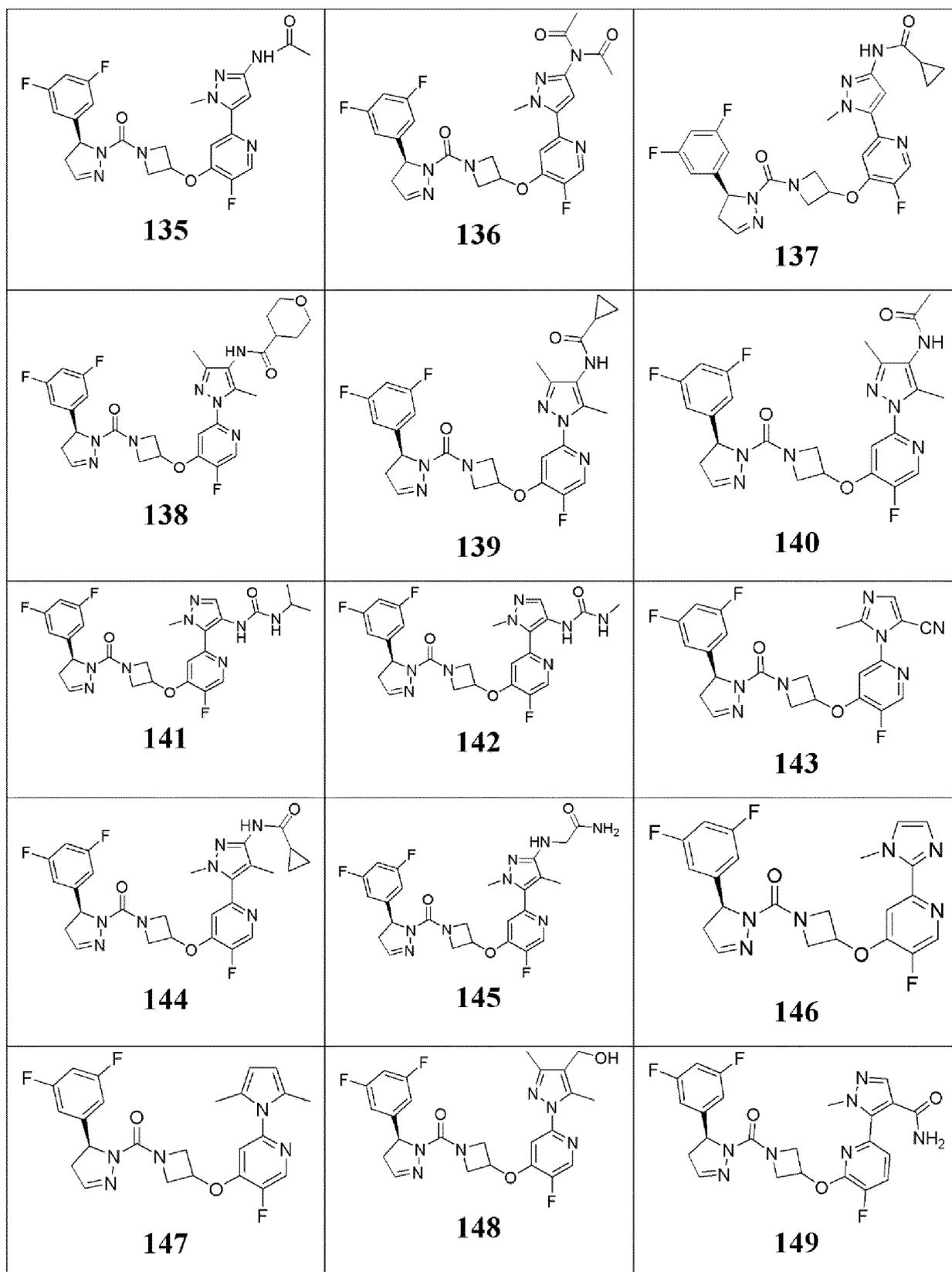
Таблица 2: Клеточная активность (EC₅₀) соединений 1-116

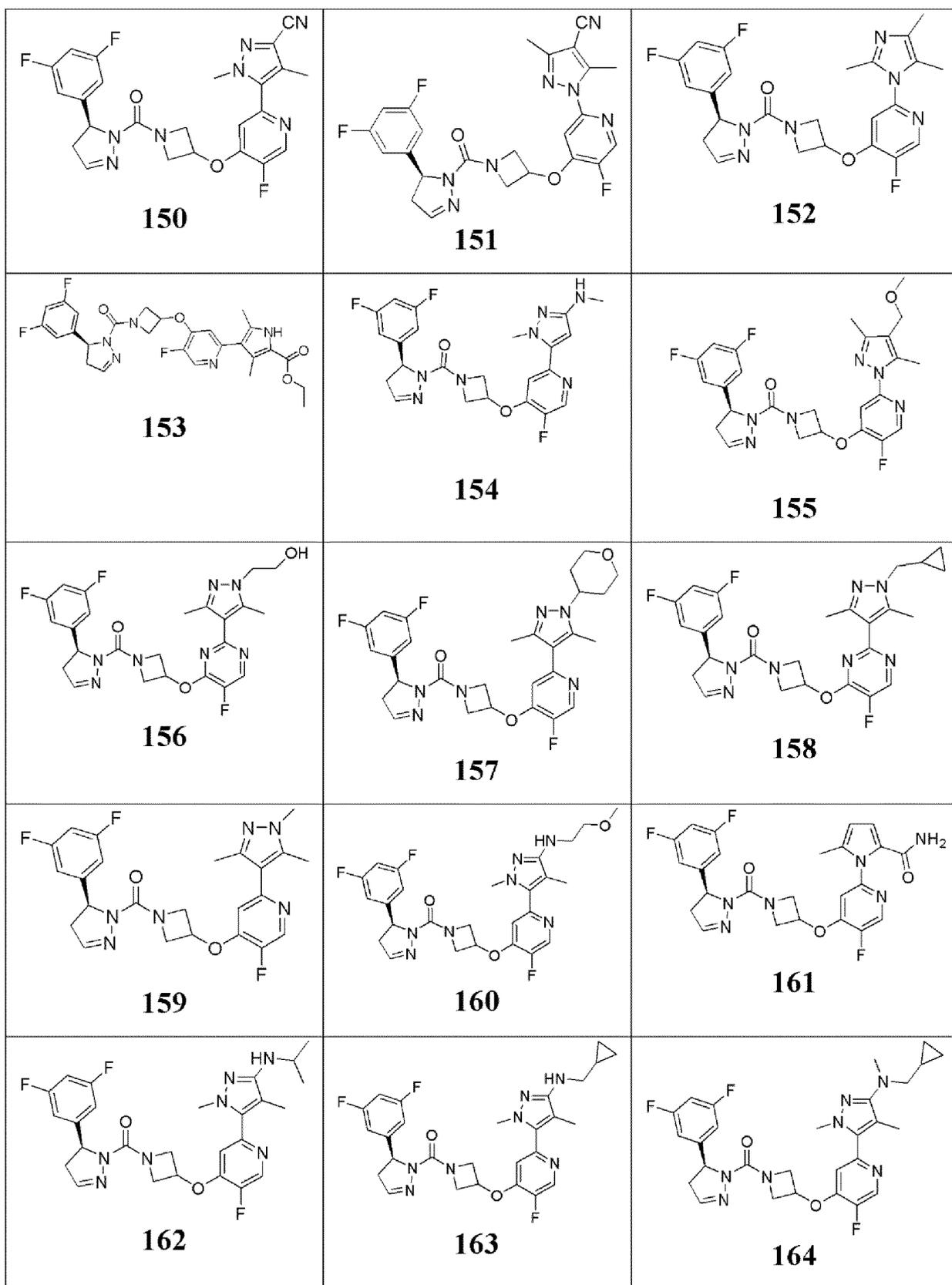
#	EC50	#	EC50	#	EC50	#	EC50
1	+++	30	+++	59	+++	88	++
2	+++	31	+++	60	+++	89	++
3	+++	32	+++	61	+++	90	+++

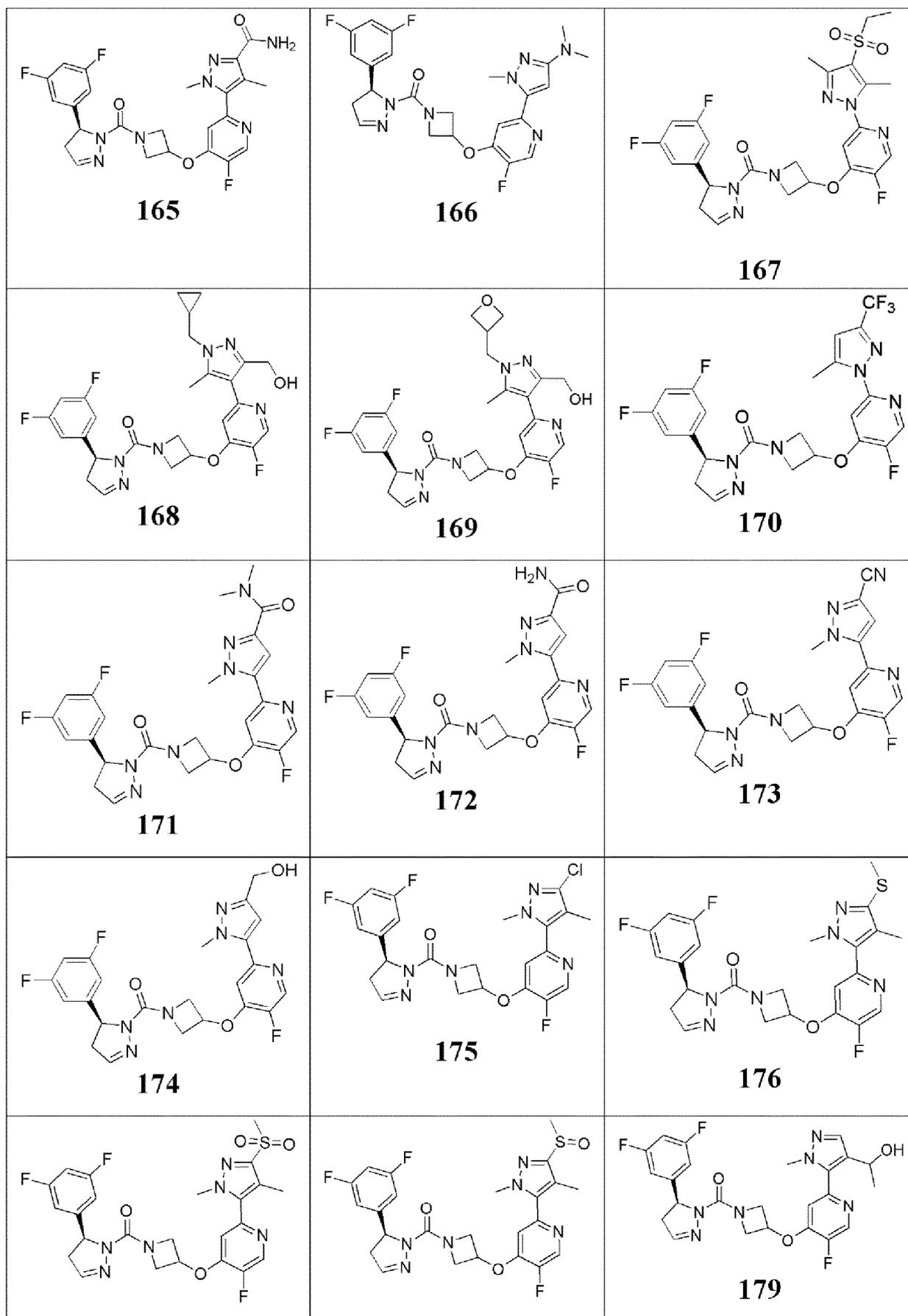
4	+++	33	+++	62	+++	91	+++
5	+++	34	+++	63	+++	92	+++
6	+++	35	+++	64	+++	93	+++
7	+++	36	+++	65	+	94	+++
8	+++	37	+++	66	+++	95	+++
9	+++	38	+++	67	+++	96	+++
10	+++	39	++	68	+	97	+++
11	+++	40	+++	69	++	98	+++
12	+++	41	+++	70	+++	99	+++
13	+++	42	+++	71	+++	100	+++
14	+++	43	+++	72	++	101	+++
15	+++	44	+++	73	++	102	+++
16	+++	45	+++	74	++	103	+++
17	+++	46	+++	75	+	104	+++
18	+++	47	+++	76	+	105	+++
19	+++	48	+++	77	+	106	+++
20	+++	49	+++	78	+++	107	+++
21	+++	50	+++	79	+++	108	+++
22	+++	51	++	80	+++	109	+++
23	+++	52	+++	81	+++	110	+++
24	+++	53	+++	82	+++	111	+++
25	+++	54	+++	83	+++	112	+++
26	+++	55	+++	84	+++	113	+++
27	++	56	+++	85	+++	114	+++
28	+++	57	+++	86	+++	115	+++
29	+++	58	+++	87	+++	116	+++

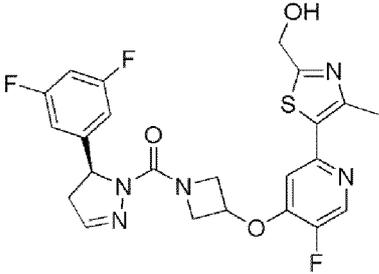
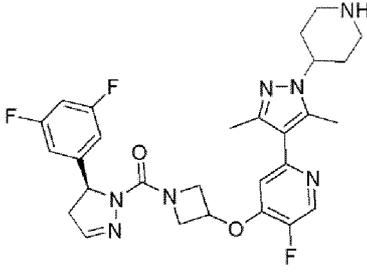
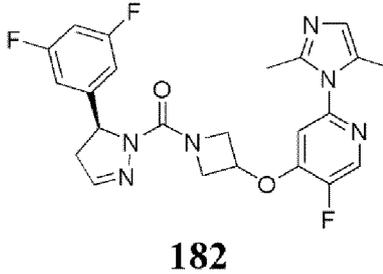
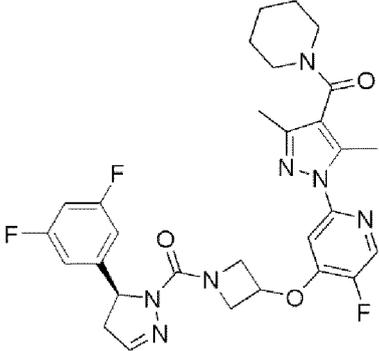
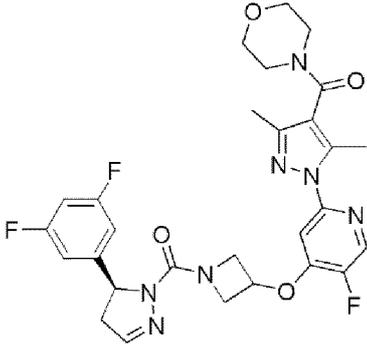
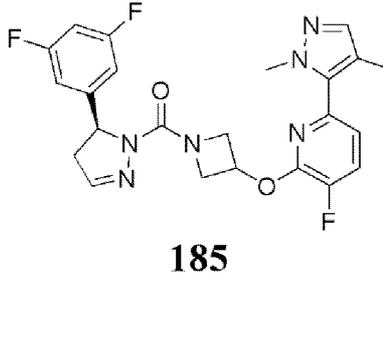
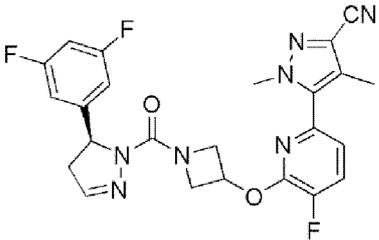
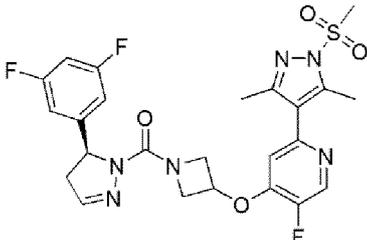
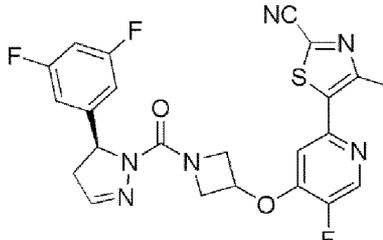
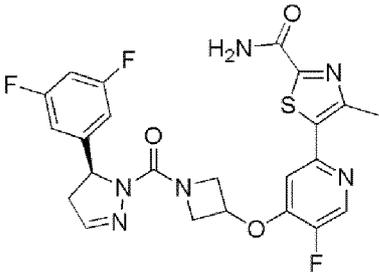
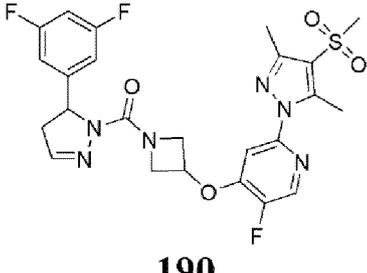
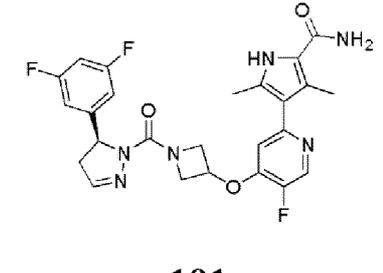
Таблица 3: Активные соединения 117-281: структуры

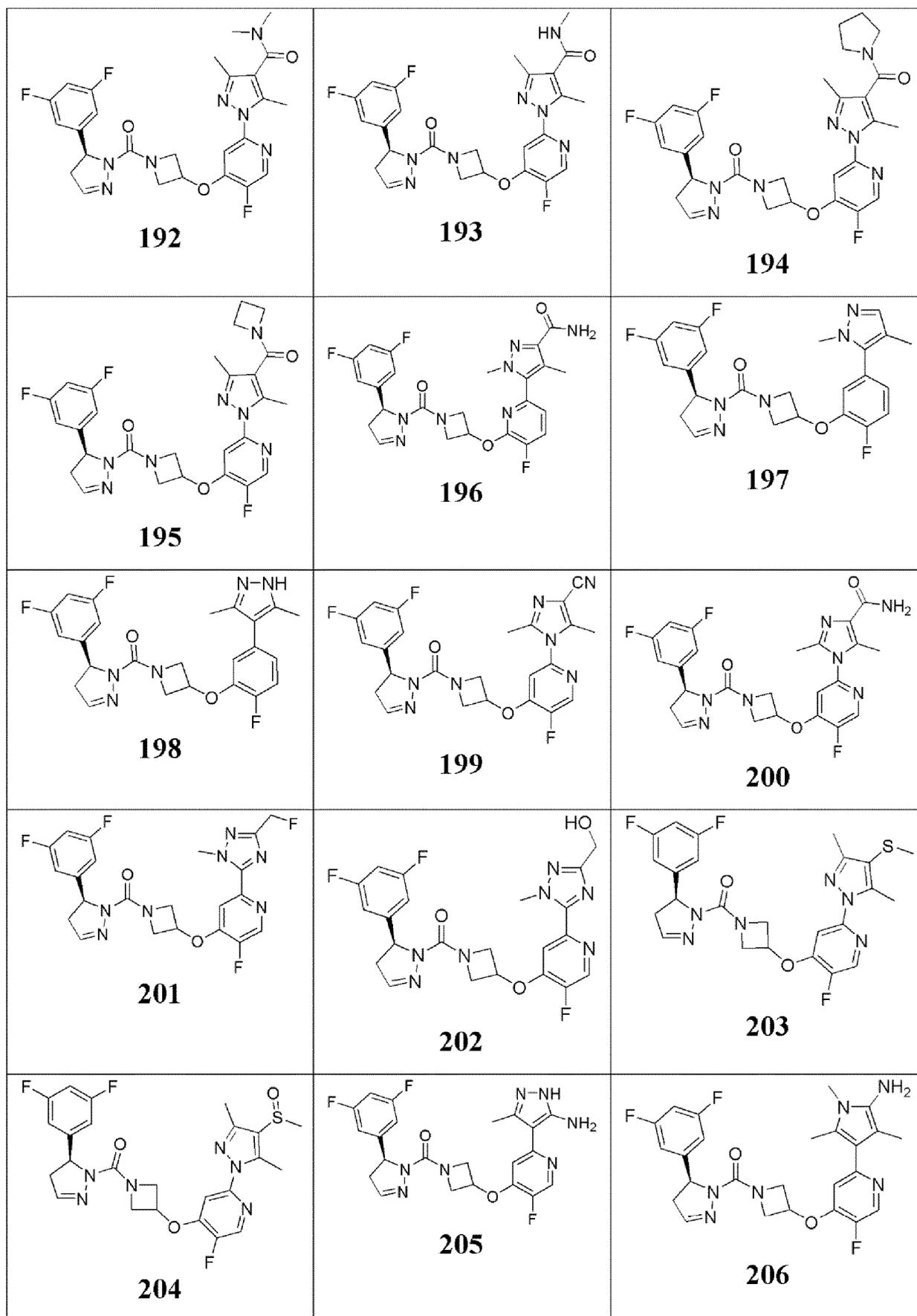


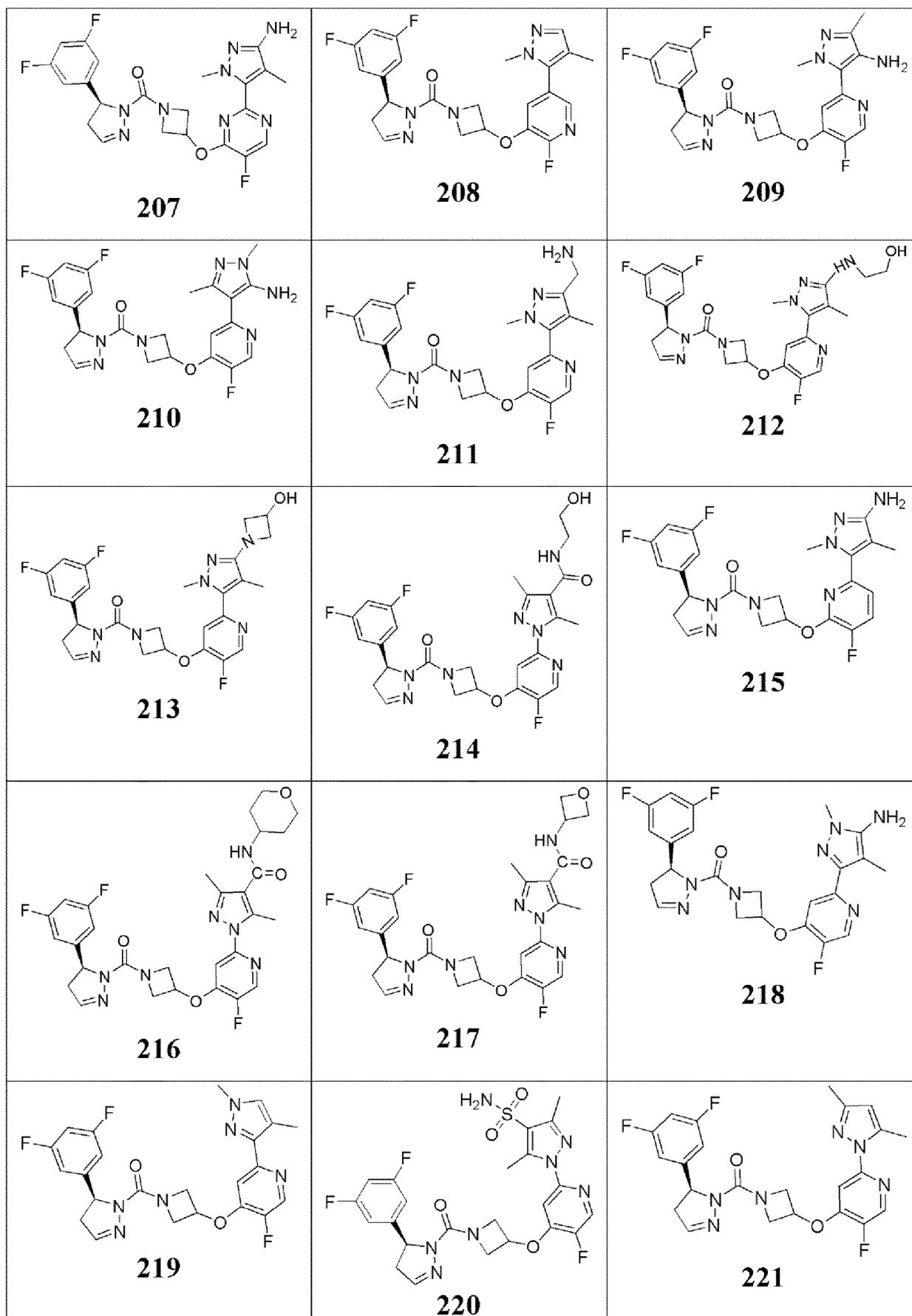


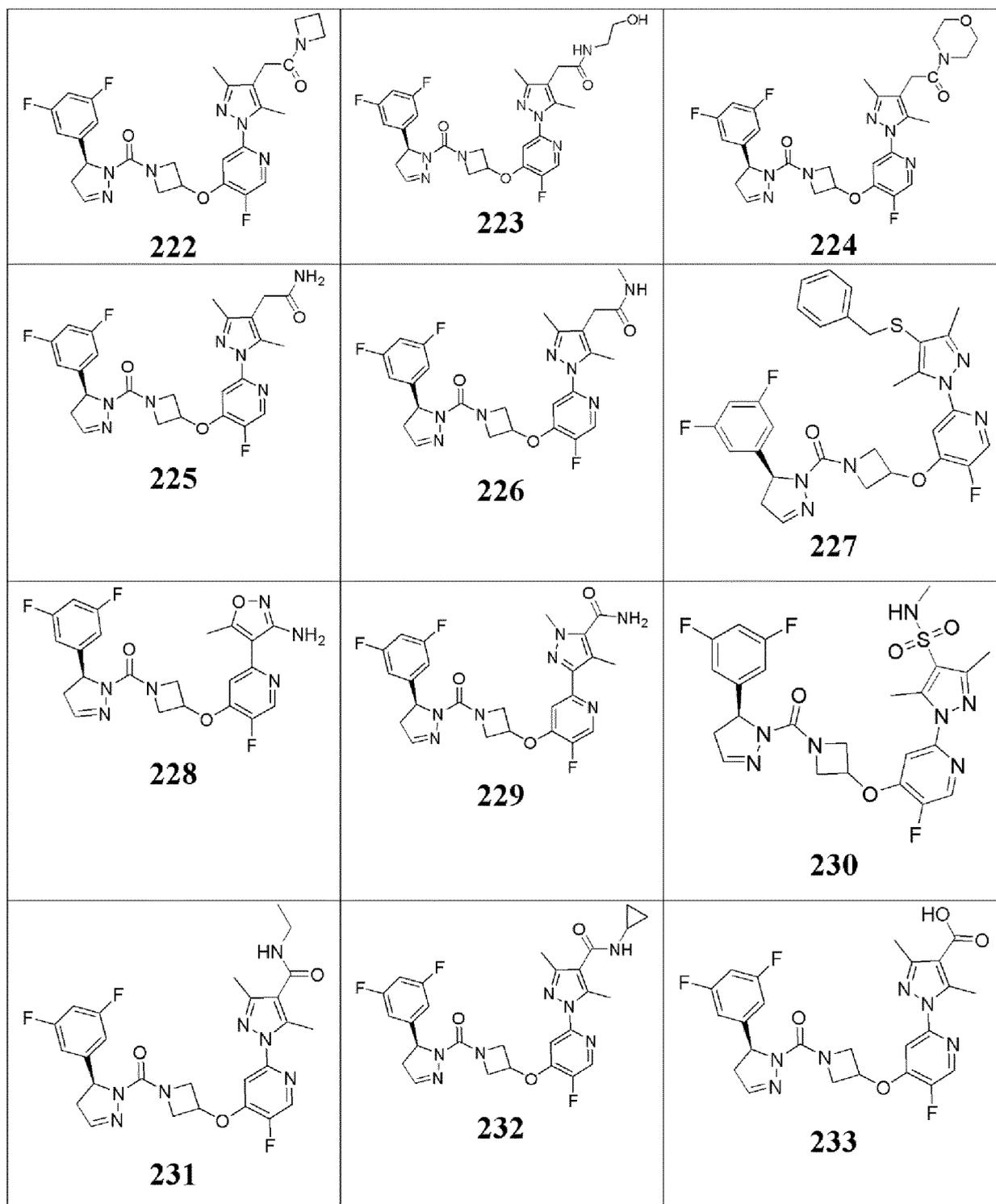


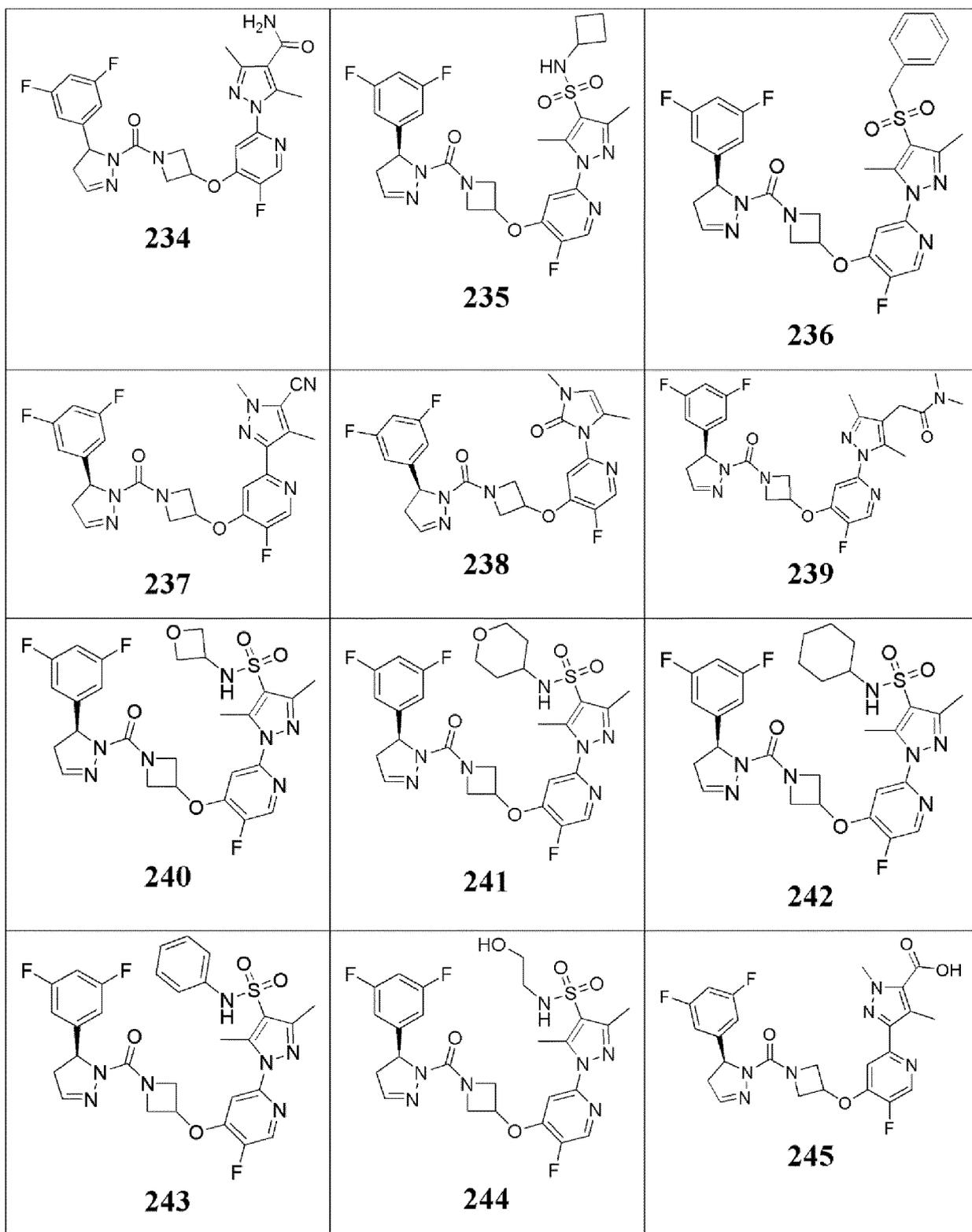


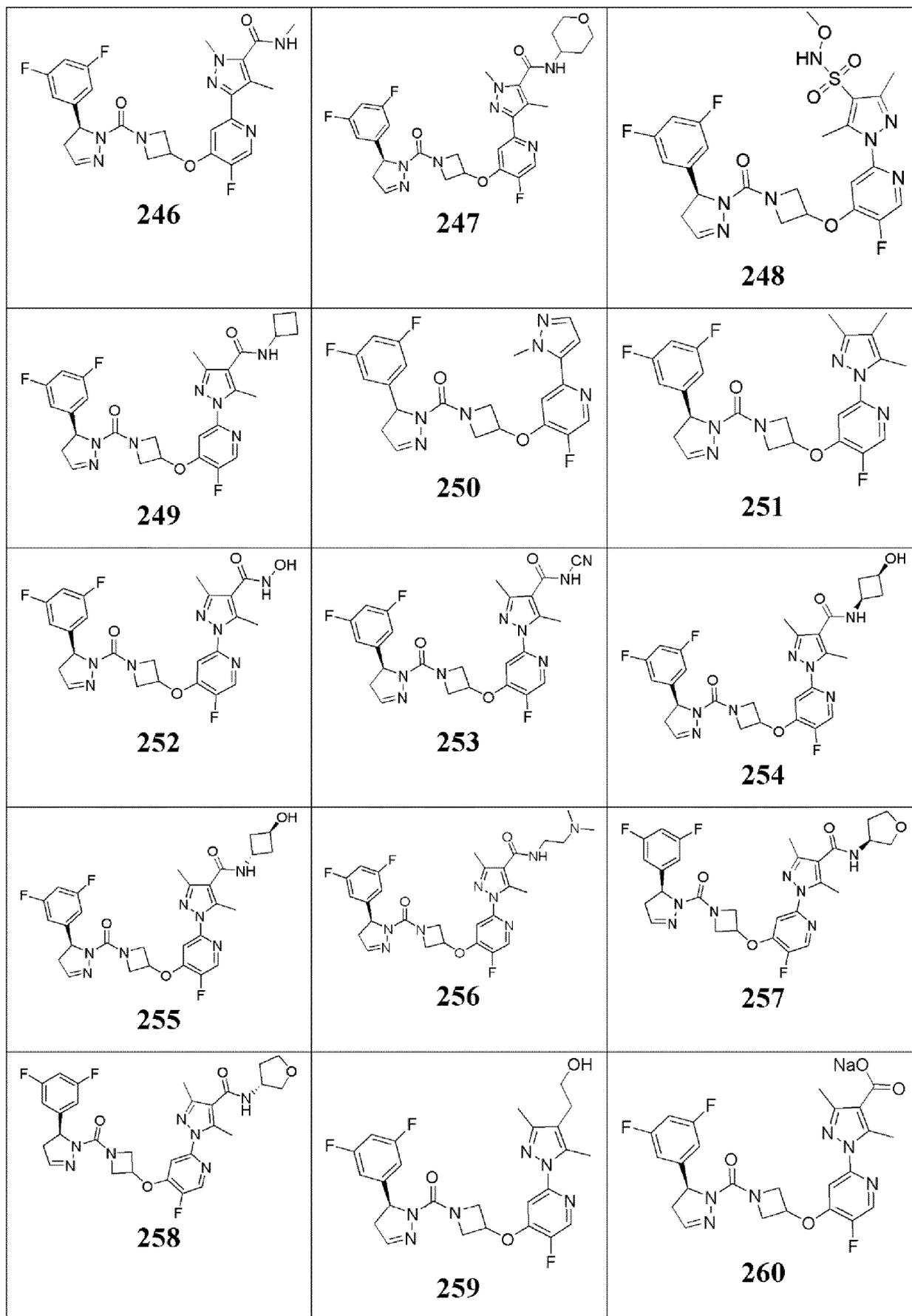
177	178	
 <p>180</p>	 <p>181</p>	 <p>182</p>
 <p>183</p>	 <p>184</p>	 <p>185</p>
 <p>186</p>	 <p>187</p>	 <p>188</p>
 <p>189</p>	 <p>190</p>	 <p>191</p>

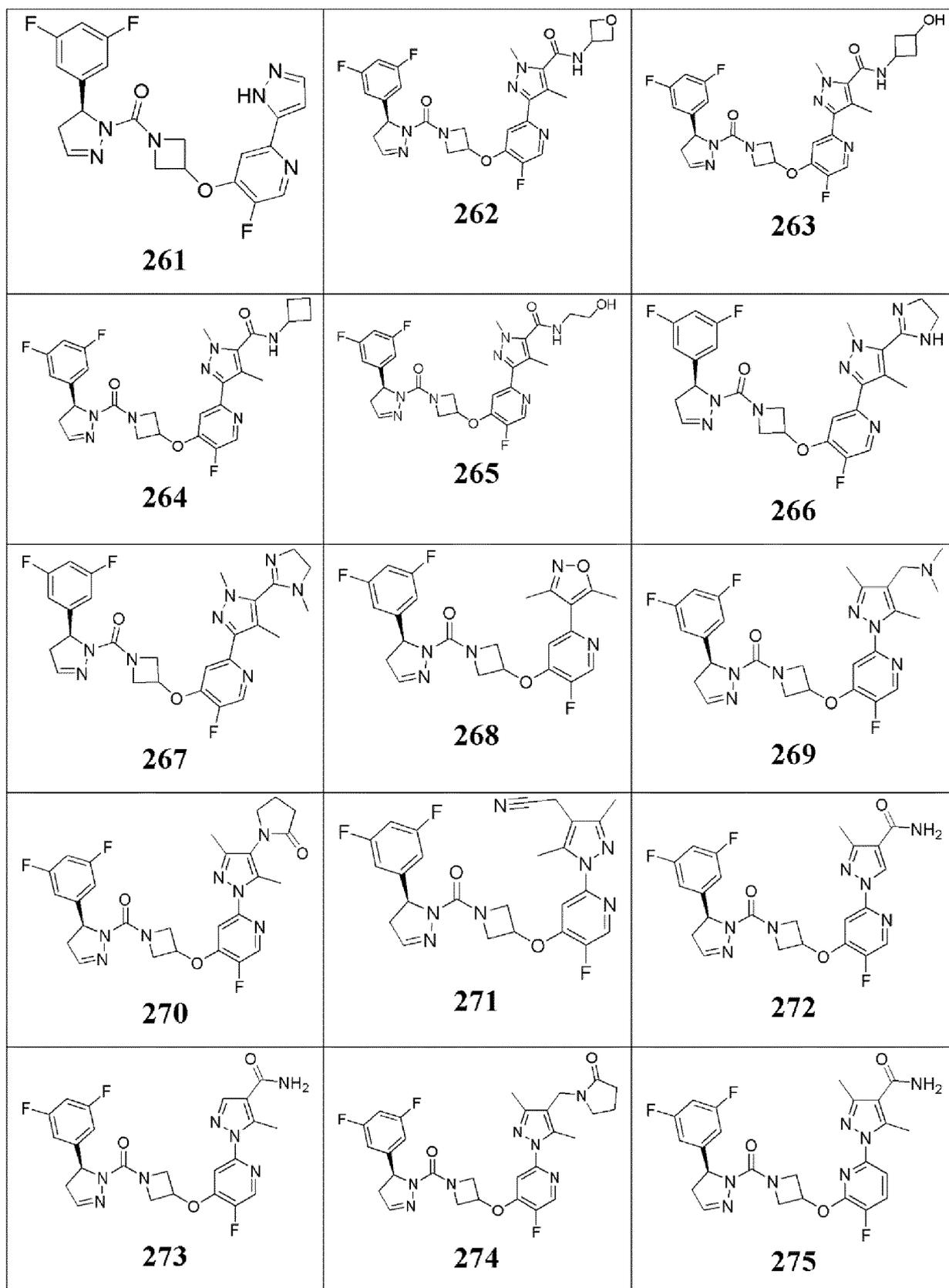


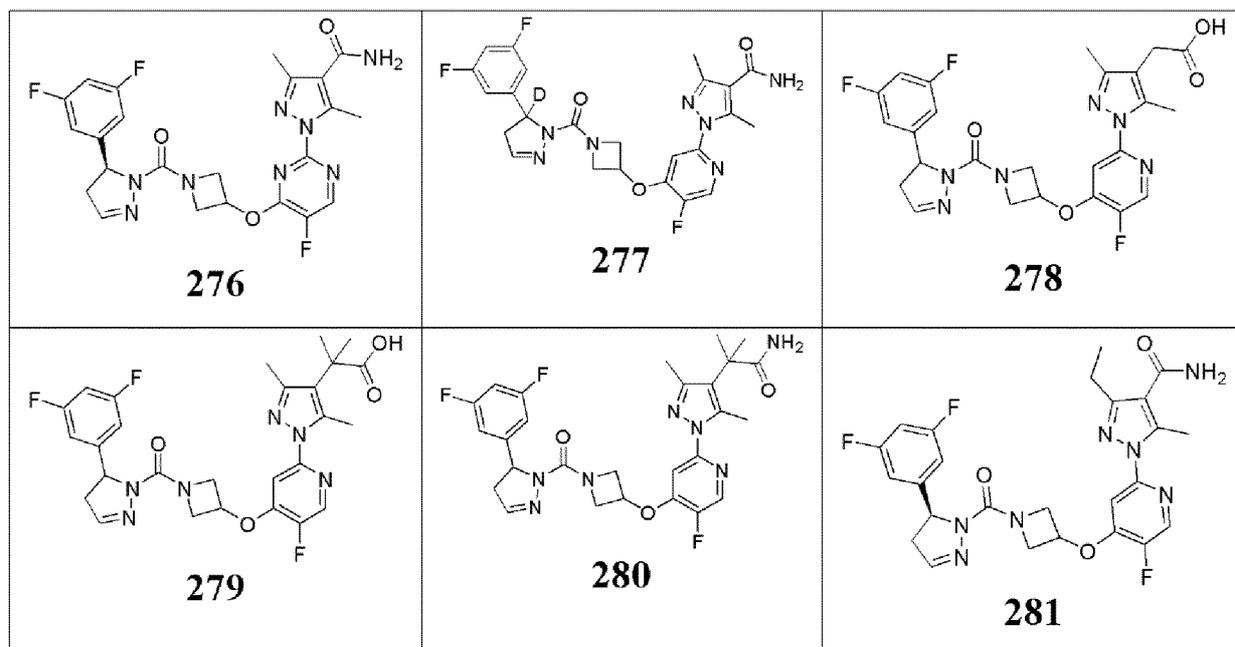










Таблица 4: Клеточная активность (EC₅₀) соединений 117-281

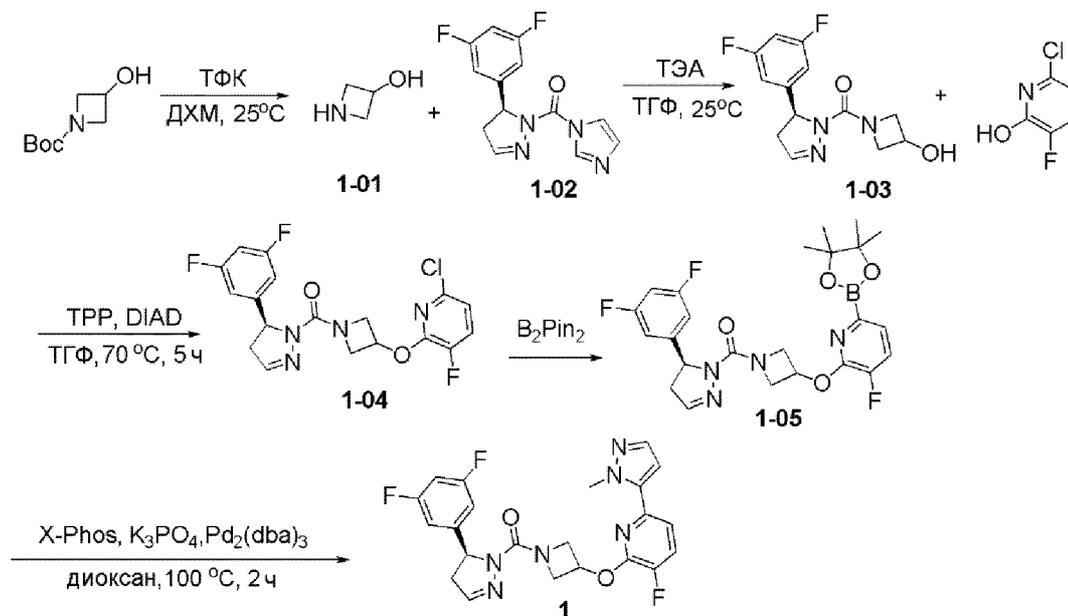
#	EC ₅₀						
117	+++	118	+	119	++	120	+++
121	+++	122	+++	123	++	124	+++
125	+++	126	+++	127	+++	128	+++
129	+++	130	+++	131	+++	132	+++
133	+++	134	+++	135	+++	136	+++
137	+++	138	+++	139	+++	140	+++
141	+++	142	+++	143	+++	144	+++
145	+++	146	+++	147	+++	148	+++
149	+++	150	+++	151	+++	152	+++
153	+++	154	+++	155	+++	156	+++
157	+++	158	+++	159	+++	160	+++
161	+++	162	+++	163	+++	164	+++
165	+++	166	+++	167	+++	168	+++
169	+	170	+++	171	+++	172	+++
173	+++	174	+++	175	+++	176	+++
177	+++	178	+++	179	++	180	+++
181	+++	182	+++	183	+++	184	+++
185	+++	186	+++	187	+++	188	+++
189	+++	190	+++	191	+++	192	+++
193	+++	194	+++	195	+++	196	+++

197	+++	198	+++	199	+++	200	+++
201	+++	202	+++	203	+++	204	+++
205	+++	206	+++	207	+++	208	+++
209	+++	210	+++	211	+++	212	+++
213	+++	214	+++	215	+++	216	+++
217	+++	218	+++	219	+++	220	+++
221	+++	222	+++	223	+++	224	+++
225	+++	226	+++	227	+++	228	+++
229	+++	230	+++	231	+++	232	+++
233	+++	234	+++	235	+++	236	+++
237	+++	238	++	239	+++	240	+++
241	+++	242	+++	243	+++	244	+++
245	+++	246	+++	247	+++	248	+++
249	+++	250	+++	251	+++	252	+++
253	+++	254	+++	255	+++	256	+++
257	+++	258	+++	259	+++	260	+++
261	+++	262	+++	263	+++	264	+++
265	+++	266	+++	267	++	268	+++
269	+++	270	+++	271	+++	272	+++
273	+++	274	+++	275	+++	276	+++
277	+++	278	++	279	++	280	+++
281	+++						

ПРИМЕРЫ

Получение соединения

(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (1)



Стадия 1: трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (1,5 г, 8,66 ммоль) растворяют в 15 мл ДХМ, (1,5 мл, 13,1 ммоль) добавляют трифторуксусную кислоту, смесь перемешивают при к.т. в течение 30 мин. Концентрируют с получением желаемого продукта **1-01**, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2: **1-01** (633 мг, 8,66 ммоль), **1-02** (2,39 г, 8,66 ммоль) и ТЭА (1 мл) растворяют в ТГФ (15 мл) и перемешивают при 25°C в течение 6 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает промежуточное соединение **1-03** (2,1 г, 87,5%) МС (m/z): 282,3 [M+H]⁺.

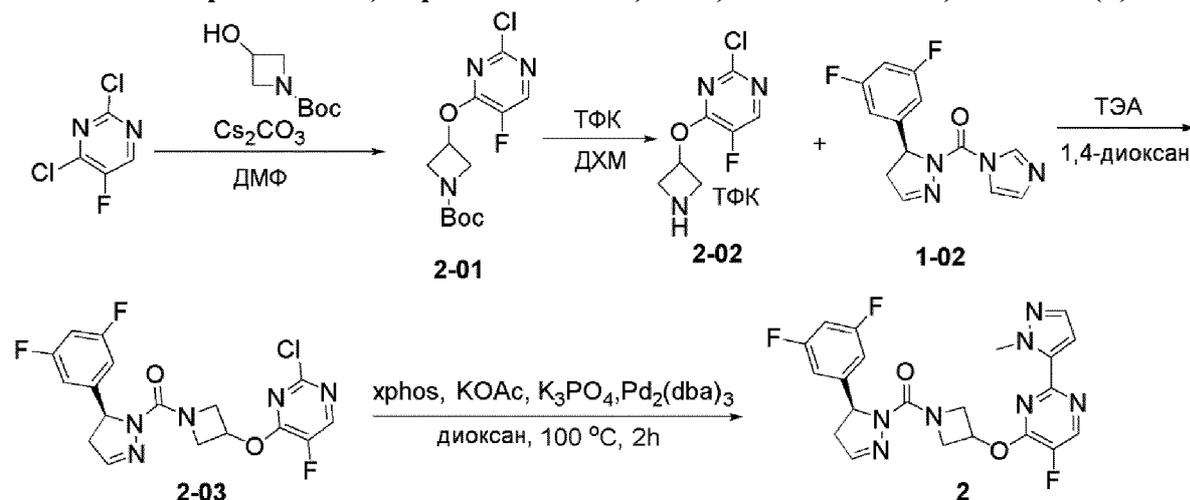
Стадия 3: 6-хлор-3-фторпиридин-2-ол (200 мг, 1,36 ммоль) растворяют в 3 мл сухого ТГФ. DEAD (328 мг, 1,63 ммоль), соединение **1-03** (400 мг, 1,423 ммоль), PPh₃ (540 мг, 2,04 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 12 часов при 25°C. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. очистка хроматографией на силикагеле дает соединение **1-04** (300 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 411,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: **1-04** (200 мг, 0,49 ммоль), x-phos (46,3 мг, 0,098 ммоль), бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метан (534 мг, 2 ммоль) и KOAc (150 мг, 1,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (44,5 мг, 0,098 ммоль) помещают в диоксан (3 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 100°C под N₂, смесь экстрагируют ДХМ, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает промежуточное соединение **1-05** в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 503,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: **1-05** (100 мг, 0,24 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (101 мг, 0,48 ммоль), X-Phos (11,42 мг, 0,028 ммоль) и KOAc (70,56 мг, 0,96 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,9 мг, 0,024 ммоль), K₃PO₄ (5N, 1 мл)

помещают в диоксан (3 мл). Смесь перемешивают 100°C в течение 2 ч под N₂, смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает указанное в заголовке соединение **1** (20 мг, 20,3%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 457,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,43 (д, *J*=0,0 Гц, 2H), 7,20 (дд, *J*=8,2, 2,8 Гц, 1H), 6,86-6,61 (м, 4H), 6,55-6,45 (м, 1H), 5,57-5,35 (м, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,3, 6,5 Гц, 1H), 4,70-4,45(м, 2H), 4,31 (дд, *J*=30,8, 9,7 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,34 (дд, *J*=18,6, 12,2 Гц, 1H), 2,69 (дд, *J*=18,6, 6,4 Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (2)



Стадия 1. 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (5 г, 29,9 ммоль) добавляют к раствору Cs₂CO₃ (19,5 г, 59,9 ммоль) в ДМФ (100 мл), и добавляют трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (5,7 г, 32,9 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагируют EtOAc/H₂O (50 мл/50 мл) 3 раза. Органический слой объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, концентрируют и дополнительно очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1) с получением трет-бутил 3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (**2-01**) 3,9 г в виде бесцветного масла (43%). Масса (m/z) 304,1 [M+H]⁺

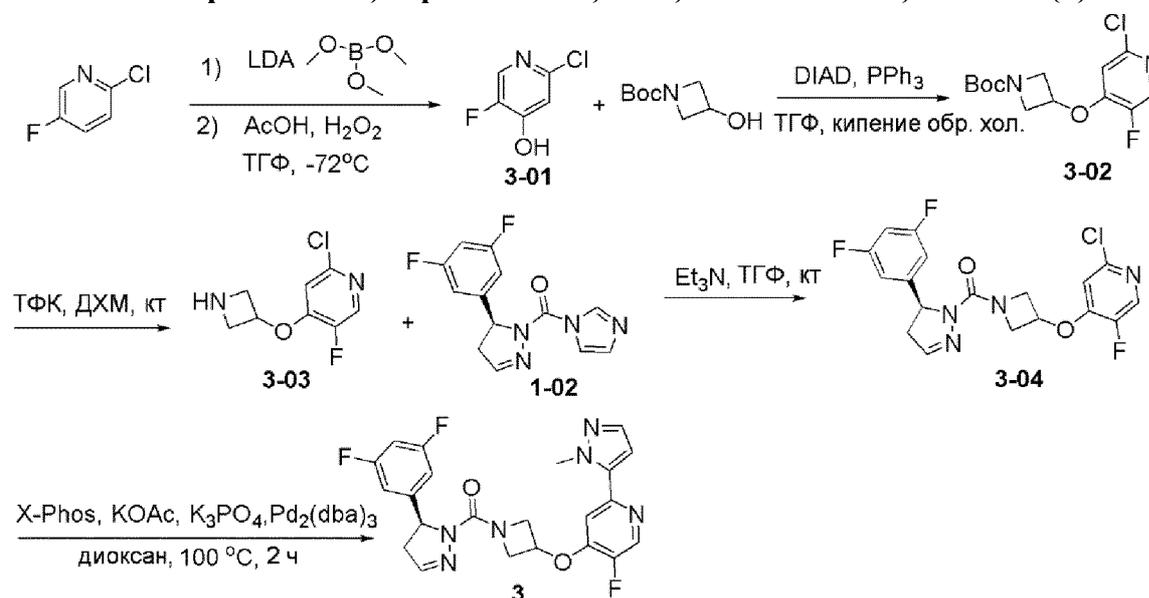
Стадия 2. ТФК (5 мл) добавляют к раствору **2-01** (3,9 г, 12,9 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем растворитель выпаривают в вакууме с получением 5,2 г 4-(азетидин-3-илокси)-2-хлор-5-фторпиримидина в виде бесцветного масла (**2-02**) (неочищенный). Масса (m/z) 204,1 [M+H]⁺

Стадия 3. (S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1H-имидазол-1-ил)метанон (**1-02**) (3,23 г, 11,7 ммоль) добавляют к раствору 4-(азетидин-3-илокси)-2-хлор-5-фторпиримидина (**2-02**) и ТЭА (3,55 г, 35,1 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель выпаривают в вакууме. Масляный остаток очищают

хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/1) с получением 4,35 г (S)-(3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанона в виде желтого масла (**2-03**) (90%). Масса (ИЭР) m/z [M+H]⁺:412,1.

Стадия 4: Указанное в заголовке соединение **2** получают с 59,2% выходом из **2-03** по методике, описанной для соединения **1**. Масса (m/z) 458,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,42 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,77-6,74 (м, 2H), 6,69 (тт, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 5,53 (тт, $J=6,6, 4,2$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,69-4,58 (м, 2H), 4,37 (дд, $J=10,7, 4,1$ Гц, 1H), 4,30 (с, 4H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (3**)**



Стадия 1: В атмосфере азота при -72°C к перемешиваемому раствору 2-хлор-5-фторпиримидина (25,0 г, 190 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) добавляют LDA (124 мл, 2М в тетрагидрофуране) по каплям в течение более 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при -72°C в течение 2 ч. Затем раствор триметилбората (39 г, 375 ммоль) добавляют по каплям в течение более 20 мин. После добавления, реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют уксусную кислоту (32,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Перекись водорода (58 мл, 30% раствор) добавляют по каплям при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. HCl (4М в диоксане) добавляют к реакционной смеси до $\text{pH} < 7$. После экстрагирования ЭА (300 мл x 3), объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт измельчают с ДХМ и фильтруют. Маточную жидкость дважды перекристаллизовывают с ДХМ с получением 15,2 г промежуточного соединения **3-01**

(выход: 54%) в виде белого твердого вещества.

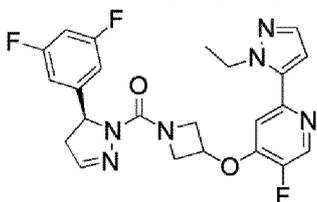
Стадия 2: PPh_3 (1,43 г, 5,4 ммоль) в 50 мл сухого ТГФ добавляют DIAD (1,1 г, 5,4 ммоль) при к.т. под защитой азота. Через 5 мин, **3-01** (670 мг, 4,5 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. Затем добавляют трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (944 мг, 5,4 ммоль). Смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученный раствор добавляют в H_2O и экстрагируют ЭА. Органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **3-02** 1,3 г (выход: 95%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3 и 4: Промежуточное соединение **3-04** получают из **3-02** по методике, описанной для **2-03**.

Стадия 5: Указанное в заголовке соединение **3** получают из **3-04** по методике, описанной для **1**.

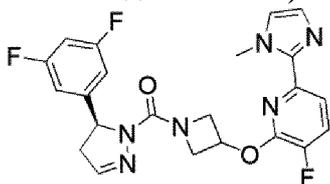
Масса (m/z) 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,43 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,78, 6,66 (м, 3H), 6,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,13-5,04 (м, 1H), 4,67-4,52 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=29,1, 10,4$ Гц, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (4)



Указанное в заголовке соединение **4** получают с выходом 80,1% по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z) 471,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,42 (дд, $J=2,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=2,0, 0,6$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,80-6,66 (м, 4H), 6,44 (дд, $J=2,0, 0,6$ Гц, 1H), 5,29-5,20 (м, 1H), 5,12-5,04 (м, 1H), 4,59 (кв, $J=7,2$ Гц, 4H), 4,39-4,15 (м, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,7, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 1,41 (т, $J=7,2, 3\text{H}$).

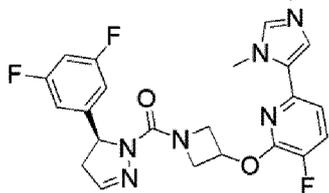
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (5)



Указанное в заголовке соединение **5** получают с выходом 18,6% по методике,

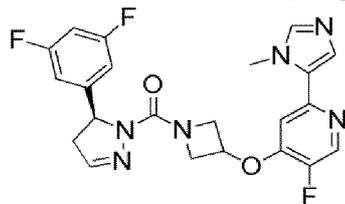
описанной для соединения **1**. Масса (m/z) 457,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,98 (дд, $J=8,1, 3,0$ Гц, 1H), 7,64 (тд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,28-7,14 (д, 1H), 6,87-6,63 (м, 4H), 5,47-5,36 (м, 1H), 5,28-5,21 (м, 1H), 4,66-4,51 (м, 2H), 4,44-4,21 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,47-3,29 (м, 1H), 2,80-2,56 (м, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (6)



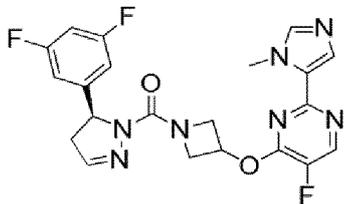
Указанное в заголовке соединение **6** получают с выходом 18,7% из **1-05** по методике, описанной для соединения **1**. Масса (m/z) 457,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,41-6,70 (м, 4H), 6,70-5,98 (м, 4H), 4,89 (д, $J=16,0$ Гц, 2H), 4,44-4,05 (м, 2H), 3,92 (д, $J=37,8$ Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,11-2,85(м, 1H), 2,43-2,18 (м, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (7)



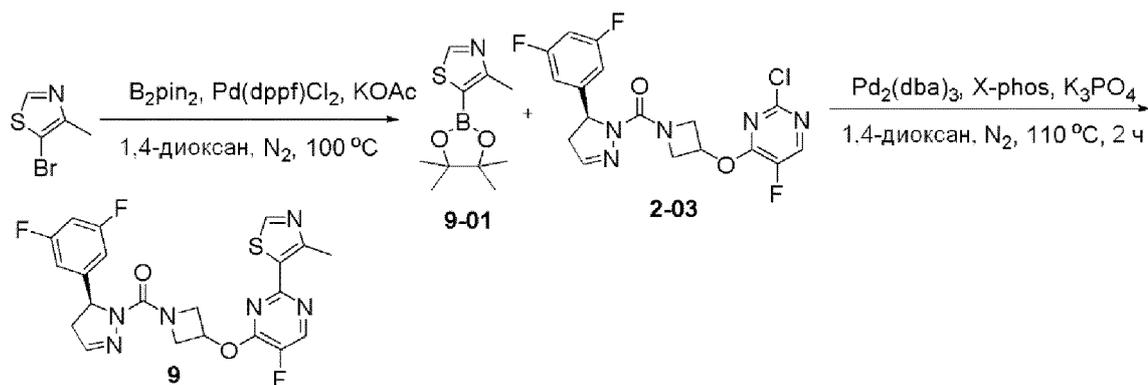
Указанное в заголовке соединение **7** получают с выходом 24,1% из **3-04** по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z): 457,2 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,36 (дд, $J=2,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,91-6,65 (м, 5H), 5,28-5,22 (м, 1H), 5,09-5,07 (м, 1H), 4,67-4,51 (с, 2H), 4,36-4,26 (дд, $J=27,7, 9,7$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,43-3,29 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (8)



Указанное в заголовке соединение **8** получают из **3-04** с выходом 65,5% по методике, описанной для соединения **2**. Масса (m/z) 458,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,74 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,89-6,59 (м, 4H), 5,51 (с, 1H), 5,29 (дд, $J=12,3, 6,2$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=25,7$ Гц, 2H), 4,42-4,12 (м, 5H), 3,37 (дд, $J=18,7, 12,1$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=18,6, 6,4$ Гц, 1H).

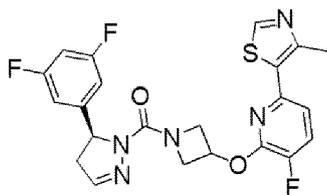
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-метилтиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (9)



Стадия 1: 5-бром-4-метилтиазол (89 мг, 0,5 ммоль), B_2pin_2 (254 мг, 1,0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 мг, 0,05 ммоль), $KOAc$ (147 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) под N_2 и реакционную смесь перемешивают при $100^\circ C$ в течение 3 часов. Концентрируют с получением промежуточного соединения **9-01**, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Масса (m/z): 226,2 $[M+H]^+$.

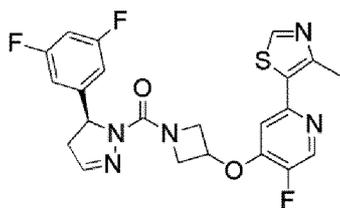
Стадия 2: соединение **2-03** (82 мг, 0,20 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол **9-01** (90 мг, 0,40 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (18 мг, 0,02 ммоль), X-phos (19 мг, 0,04 ммоль) добавляют к раствору K_3PO_4 (5N, 0,2 мл, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) под N_2 и всю реакционную смесь перемешивают при $110^\circ C$ в течение 2 часов. Затем смесь концентрируют и дополнительно очищают преп-ВЭЖХ с получением конечного соединения **9** (9 мг, 9,5%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 475,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,91 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,85-6,64 (м, 4H), 5,53 (с, 1H), 5,30 (д, $J=0,4$ Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,46-4,25 (м, 2H), 3,37 (дд, $J=18,6, 11,5$ Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,72 (дд, $J=18,4, 5,3$ Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(4-метилтиазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (10)



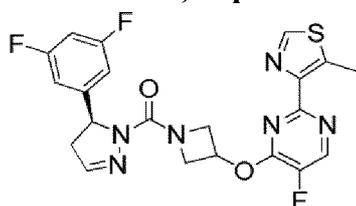
Указанное в заголовке соединение **10** получают из **1-05** по методике, описанной для соединения **1**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,67 (дд, $J=8,7, 4,2$ Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 1H), 7,20-7,07 (м, 1H), 6,84-6,56 (м, 4H), 5,50-5,35 (м, 1H), 5,30-5,20 (м, 1H), 4,77-4,48 (м, 2H), 4,43-4,17 (м, 2H), 3,44-3,16 (м, 1H), 2,68 (дд, $J=8,8, 4,2$ Гц, 3H), 2,13-1,91 (м, 1H). Масса (m/z): 474,2 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (11)



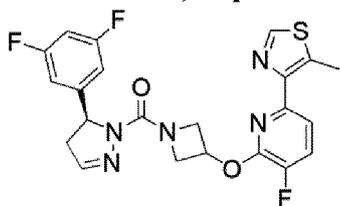
Указанное в заголовке соединение **11** получают из **3-04** с 42,2% выходом по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z) 474,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,91 (с, 1H), 8,43 (дд, $J=3,0, 1,7$ Гц, 1H), 6,99-6,63 (м, 5H), 5,34-5,23 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,35 (дд, $J=35,1, 10,3$ Гц, 2H), 3,38 (дд, $J=18,7, 12,1$ Гц, 1H), 2,73 (с, 4H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(5-метилтиазол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (12)



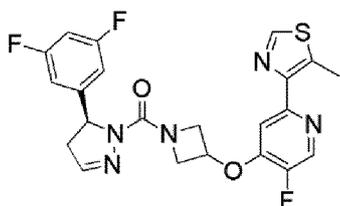
Указанное в заголовке соединение **12** получают из **2-03** с 6,2% выходом по методике, описанной для соединения **2**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,98 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 6,75 (дд, $J=23,2, 16,4$ Гц, 4H), 5,76 (с, 1H), 5,37-5,24 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,41-4,23 (м, 2H), 3,39-3,32 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,70 (дд, $J=18,5, 6,3$ Гц, 1H); Масса (m/z) 475,2 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(5-метилтиазол-4-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (13)



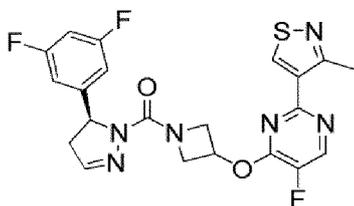
Указанное в заголовке соединение **13** получают из **1-05** с 17,5% выходом по методике, описанной для соединения **1**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,58 (с, 1H), 7,78 (дд, $J=8,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=9,8, 8,3$ Гц, 1H), 6,83-6,66 (м, 4H), 5,52 (тт, $J=6,6, 4,2$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=38,5, 10,5$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,5, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H). Масса (m/z) 474,2 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(5-метилтиазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (14)



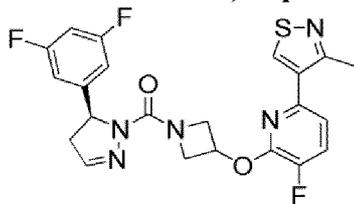
Указанное в заголовке соединение **14** получают из **3-04** с 30,3% выходом по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,59 (с, 1H), 8,41 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,80-6,63 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 5,15 (тт, $J=6,5$, 3,3 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,32 (дд, $J=27,0$, 10,6 Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,70 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H). Масса (m/z) 474,2 [M+H]⁺.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(3-метилизотиазол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (15)



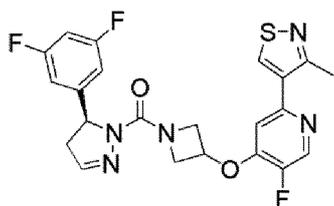
Указанное в заголовке соединение **15** получают из **2-03** с 19,2% выходом по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,30 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,86-6,65 (м, 4H), 5,56 (с, 1H), 5,30 (дд, $J=11,9$, 6,3 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,46-4,25 (м, 2H), 3,40-3,29 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,72 (дд, $J=18,7$, 5,8 Гц, 1H). Масса (m/z) 475,2 [M+H]⁺.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((3-фтор-6-(3-метилизотиазол-4-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (16)



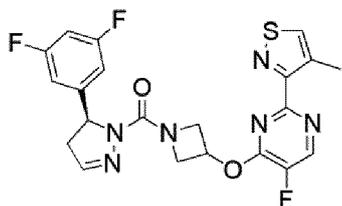
Указанное в заголовке соединение **16** получают из **1-05** с 39,6% выходом по методике, описанной для соединения **1**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,32 (кв, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=8,2$, 3,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=9,8$, 8,2 Гц, 1H), 6,80-6,64 (м, 4H), 5,51 (тт, $J=6,6$, 4,1 Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 4,59 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,31 (дд, $J=36,4$, 10,0 Гц, 2H), 3,34 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,5$, 6,6, 1,7 Гц, 1H), 2,60 (д, $J=0,9$ Гц, 3H). Масса (m/z) 474,2 [M+H]⁺.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(3-метилизотиазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (17)



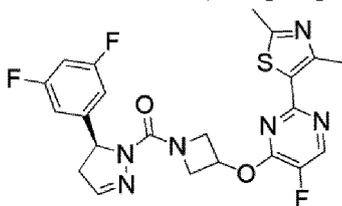
Указанное в заголовке соединение **17** получают из **3-04** с 30,3% выходом по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,77 (с, 1H), 8,44 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,90-6,52 (м, 5H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,4$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,60 (кв, $J=9,2, 8,8$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=24,1, 8,3$ Гц, 2H), 3,42-3,30 (м, 1H), 2,79-2,56 (м, 4H). Масса (m/z) 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(4-метилизотиазол-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (18)



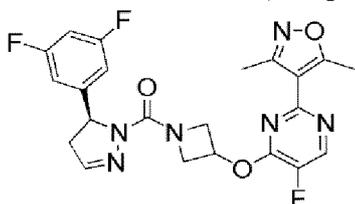
Указанное в заголовке соединение **18** получают из **2-03** с 0,6% выходом по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,62 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,77-6,51 (м, 3H), 5,65 (с, 1H), 5,32 (дт, $J=12,2, 5,7$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,38 (д, $J=30,1$ Гц, 2H), 3,38 (дд, $J=18,6, 12,1$ Гц, 1H), 2,81-2,66 (м, 1H), 2,62 (с, 3H). Масса (m/z) 475,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (19)



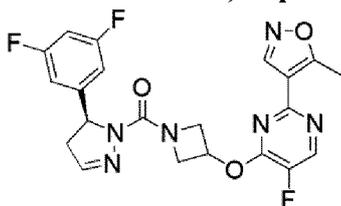
Указанное в заголовке соединение **19** получают с 21,5% выходом из **2-03** по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,35 (дд, $J=2,5, 0,4$ Гц, 1H), 6,83-6,67 (м, 4H), 5,54-5,48 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,64 (кв, $J=10,7$ Гц, 2H), 4,41-4,24 (м, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,75-2,66 (м, 4H). Масса (m/z) 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (20)



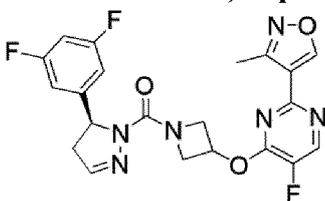
Указанное в заголовке соединение **20** получают с 33,5% выходом из **2-03** по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,40 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,80 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,73 (м, 2H), 6,70 (тт, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 5,53 (тт, $J=6,6, 4,0$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,62 (кв, $J=11,3, 9,6$ Гц, 2H), 4,38 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,56 (с, 3H). Масса (m/z) 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(5-метилизоксазол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (21)



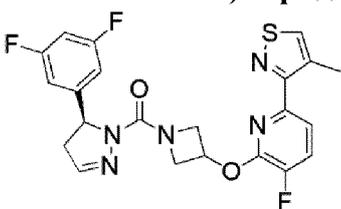
Указанное в заголовке соединение **21** получают из **2-03** с 9,8% выходом по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,71 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,83-6,66 (м, 4H), 5,56-5,49 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,4$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=18,1$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=33,0, 10,9$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,5, 12,3, 1,6$ Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,71 (ддд, $J=18,5, 6,4, 1,7$ Гц, 1H). Масса (m/z) 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-метилизоксазол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (22)



Указанное в заголовке соединение **22** получают из **2-03** с 14,2% выходом по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,95 (с, 1H), 8,37 (дд, $J=2,4, 0,8$ Гц, 1H), 6,82-6,65 (м, 4H), 5,52 (квд, $J=6,6, 4,1$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=18,1$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=33,3, 10,8$ Гц, 2H), 3,36 (дд, $J=18,6, 12,2$ Гц, 1H), 2,71 (дд, $J=18,8, 6,5$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H). Масса (m/z) 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

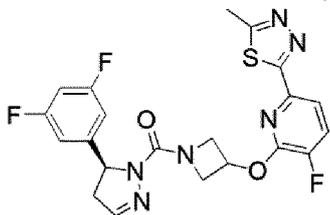
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(4-метилизотиазол-3-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (23)



Указанное в заголовке соединение **23** получают из **1-05** с 42,2% выходом по методике, описанной для соединения **1**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,74 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=9,7, 8,1$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,1, 2,8$ Гц, 1H), 6,81-6,64 (м, 4H), 5,47 (тт, $J=6,6, 4,2$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,60 (дд, $J=17,7, 10,9$ Гц, 2H),

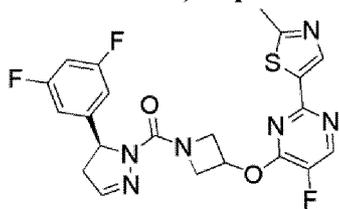
4,38-4,23 (м, 2H), 3,34 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,76-2,63 (м, 4H). Масса (m/z) 474,2 [M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (24)



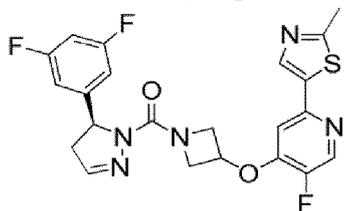
Указанное в заголовке соединение **24** получают из **1-05** с 4,7% выходом по методике, описанной для соединения **1**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,94 (дд, $J=8,2, 3,1$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=9,4, 8,2$ Гц, 1H), 6,80-6,66 (м, 4H), 5,43 (ддд, $J=11,2, 6,7, 4,4$ Гц, 1H), 5,32-5,22 (м, 1H), 4,64 (д, $J=10,3$ Гц, 2H), 4,43-4,11 (м, 2H), 3,46-3,20 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,75-2,60 (м, 1H). Масса (m/z) 475,1 [M+H]⁺

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(2-метилтиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (25)



Указанное в заголовке соединение **25** получают с 23,2% выходом из **2-03** по методике, описанной для соединения **2**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,80-6,66 (м, 4H), 5,52 (тт, $J=6,7, 4,3$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,65 (дт, $J=18,3, 8,4$ Гц, 2H), 4,32 (ддд, $J=32,0, 10,7, 4,4$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H). Масса (m/z) 475,2 [M+H]⁺.

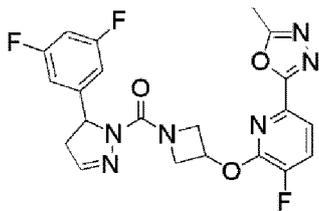
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(2-метилтиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (26)



Указанное в заголовке соединение **26** получают из **3-04** с 17,1% выходом по методике, описанной для соединения **3**. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,89 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,85-6,61 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,12 (ддд, $J=10,6, 6,5, 4,0$ Гц, 1H), 4,62 (кв, $J=9,3, 8,8$ Гц, 2H), 4,32 (ддд, $J=24,0, 10,5, 4,0$ Гц, 2H), 3,41-3,30 (м, 1H), 2,79-2,63 (м, 4H). Масса (m/z) 474,2 [M+H]⁺.

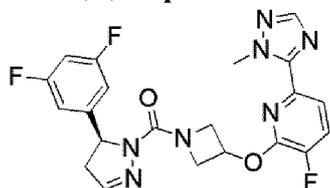
(S)-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(5-метил-

1,3,4-oxadiazол-2-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (27)



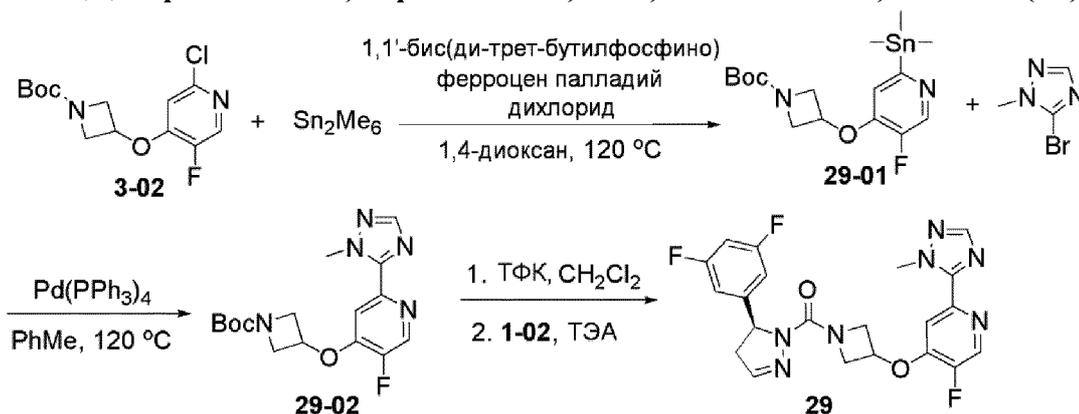
Указанное в заголовке соединение **27** получают из **1-05** с 4,5% выходом по методике, описанной для соединения **1**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,82 (дд, $J=8,2, 3,0$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 6,81-6,64 (м, 4H), 5,61-5,49 (м, 3,3 Гц, 1H), 5,29 (дд, $J=12,3, 6,5$ Гц, 1H), 4,76-4,54 (м, 2H), 4,37-4,23 (м, 2H), 3,42-3,28 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,64 (с, 3H). Масса (m/z) 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((3-фтор-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (28)



Указанное в заголовке соединение **28** получают из **1-05** с 23,5% выходом по методике, описанной для соединения **1**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,91-7,84 (м, 2H), 7,53 (дд, $J=9,5, 8,2$ Гц, 1H), 6,81-6,64 (м, 4H), 5,51-5,43 (м, 1H), 5,29-5,22 (м, 1H), 4,64-4,54 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,44-4,30 (м, 2H), 4,29(с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H). Масса (m/z) 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (29)



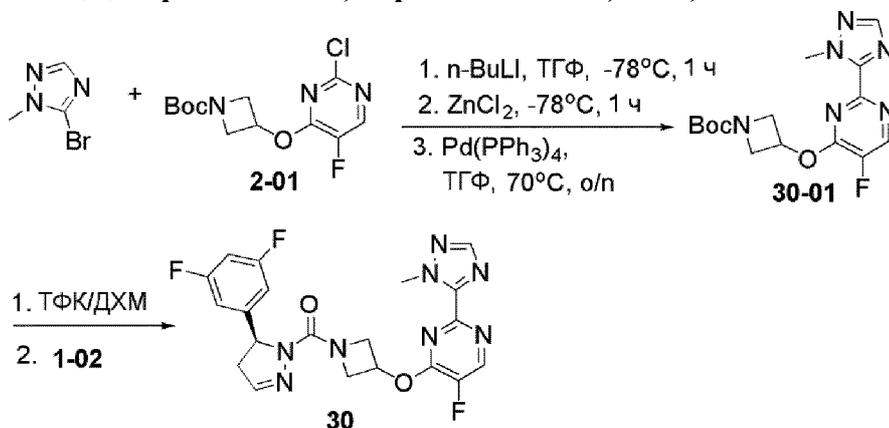
Стадия 1: Соединение **3-02** (1,04 г, 3,44 ммоль), Sn_2Me_6 (1,7 г, 1,5 ммоль), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид (112 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) под N_2 и всю реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 3 часов. Черную суспензию фильтруют через слой Целита и промывают ЭА (100 мл). Концентрируют с получением **29-01** (1,47 г, 99,3%) в виде коричневого масла.

Стадия 2: **29-01** (320 мг, 0,74 ммоль), 5-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазол (61 мг,

0,38 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,05 ммоль) в PhMe (5 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 15 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением **29-02** (110 мг) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Указанное в заголовке соединение **29** получают из **29-02** с 19,4% выходом по методике, описанной для соединения **2-03**. Масса (m/z): 458,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,44 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 6,78 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 6,77-6,73 (м, 2H), 6,69 (тт, *J*=8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,35 (с, 3H), 4,29 (д, *J*=13,5 Гц, 2H), 3,35 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (30)

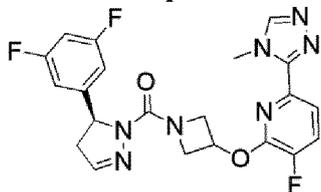


Стадия 1: К раствору 5-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазола (81 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют n-BuLi (1,6 М, 0,38 мл, 0,6 ммоль) под Ar при -78°C. Реакцию перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Затем ZnCl₂ (1М в ТГФ, 0,6 мл, 0,6 ммоль) добавляют к реакции и перемешивают при -78°C в течение еще 0,5 ч. Реакционную смесь нагревают до к.т. в течение более 1 ч, в это время добавляют **2-01** (152 мг, 0,5 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (115 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т. и разбавляют водой. Водную фазу экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют под вакуумом, и неочищенный продукт **30-01** применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: К раствору **30-01** (98 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК (2 мл). Реакцию перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляют под вакуумом. К полученному остатку в ТГФ (5 мл) добавляют ТЭА (3 мл) и **(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1H-имидазол-1-ил)метанон 1-02** (76 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до к.т. и концентрируют. Неочищенный продукт очищают пре-ТСХ с получением требуемого продукта **30** (27 мг, 20,9%) в виде белого твердого вещества.

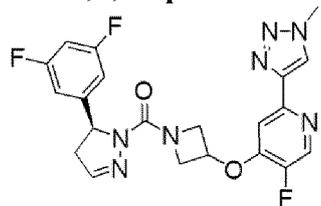
Масса (m/z): 459,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,55 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,84-6,65 (м, 4H), 5,69 (с, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,1, 6,4 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,32 (с, 5H), 3,45-3,22 (м, 2H), 2,70 (дд, *J*=18,5, 6,0 Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (31)



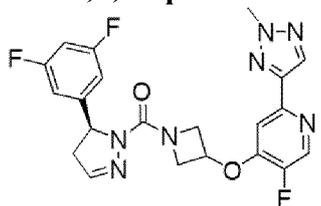
Указанное в заголовке соединение **31** получают из **1-05** по методике, описанной для соединения **1**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,92-7,86 (м, 2H), 7,55 (дд, *J*=9,5, 8,2 Гц, 1H), 6,85-6,65 (м, 4H), 5,53- 5,42(м, 1H), 5,31-5,25 (м, 1H), 4,63-4,54 (д, *J*=9,7 Гц, 2H), 4,46-4,33 (м, 2H), 4,29(с, 3H), 3,36 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,72 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H). Масса (m/z) 458,2 [M+H]⁺

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (32)



Указанное в заголовке соединение **32** получают из **29-01** с выходом 42,9% по методике, описанной для соединения **29**. Масса (m/z): 458,2[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,42 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,30 (д, *J*=6,7 Гц, 1H), 6,82 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,80-6,68 (м, 3H), 5,36-5,26 (м, 1H), 5,19 (дт, *J*=6,5, 2,7 Гц, 1H), 4,68 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 4,36 (дд, *J*=32,6, 9,5 Гц, 2H), 4,27 (с, 3H), 3,39 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,74 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H).

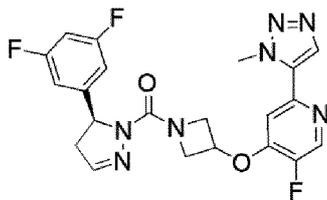
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (33)



Указанное в заголовке соединение **33** получают из **29-01** с выходом 38,2% по методике, описанной для соединения **29**. Масса (m/z): 458,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,67 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,74 (д, *J*=7,0 Гц, 1H), 6,89-6,81 (м, 1H), 6,79-6,65 (м, 3H), 5,35-5,24 (м, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,38 (дд, *J*=19,7, 10,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,38 (ддд, *J*=18,7, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,73 (ддд, *J*=18,6, 6,2, 1,7 Гц, 1H).

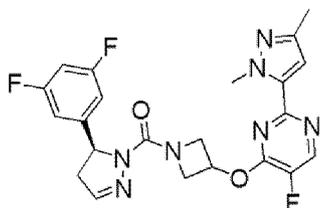
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-

метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (34)



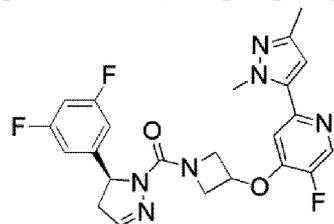
Указанное в заголовке соединение **34** получают с 26,2% выходом в виде белого твердого вещества из 1-метил-1H-1,2,3-триазола и **3-02** по методике, описанной для соединения **30**. Масса (m/z): 458,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,98 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,66 (м, 3H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,37 (с, 3H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,46-3,30 (м, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,6$ Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (35)



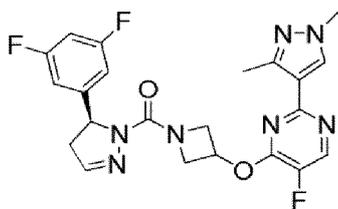
Указанное в заголовке соединение **35** получают с 63,6% выходом из **2-03** по методике, описанной для соединения **2**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,41 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,81-6,66 (м, 5H), 5,52 (тт, $J=6,7, 4,2$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,69-4,55 (м, 2H), 4,44-4,31 (м, 1H), 4,28 (с, 4H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H). Масса (m/z) 472,3 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (36)



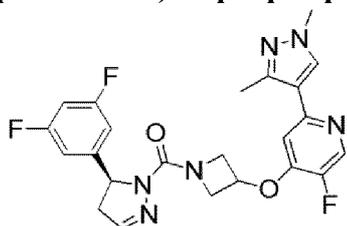
Указанное в заголовке соединение **36** получают из **3-04** по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z): 471,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,43-8,40 (м, 1H), 6,86-6,65 (м, 5H), 6,28-6,22 (м, 1H), 5,32-5,24 (м, 1H), 5,12-5,04 (м, 1H), 4,67-4,54 (м, 2H), 4,41-4,32 (м, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 4,11-4,06 (м, 3H), 3,42-3,31 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (37)



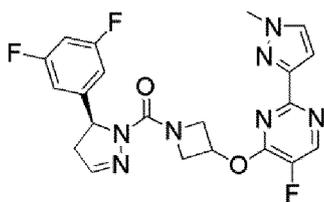
Указанное в заголовке соединение **37** получают из **2-03** с 15,9% выходом по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,86-6,61 (м, 4H), 5,60-5,45 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 4,70-4,54 (м, 2H), 4,33 (дд, $J=36,9$, 10,4 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,36 (дд, $J=18,6$, 12,1 Гц, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,58 (с, 3H). Масса (m/z) 472,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (38)



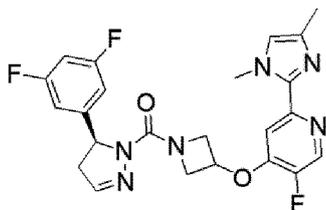
Указанное в заголовке соединение **38** получают из **3-04** с выходом 32% по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z): 471,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,35-8,32 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,82-6,65 (м, 5H), 5,27 (дд, $J=12,3$, 6,4 Гц, 1H), 5,11-5,04 (м, 1H), 4,65-4,52 (м, 2H), 4,41-4,33 (м, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,42-3,31 (м, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,47 (с, 3H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (39)



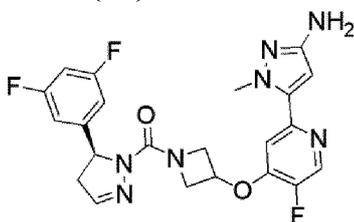
Указанное в заголовке соединение **39** получают с 47,4% выходом из **3-04** по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 2H), 6,69 (ддд, $J=8,9$, 6,5, 2,3 Гц, 1H), 5,61 (тт, $J=6,7$, 4,3 Гц, 1H), 5,29 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 4,66 (т, $J=10,0$ Гц, 2H), 4,37 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,33-4,26 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,8 Гц, 1H). Масса (m/z) 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (40)



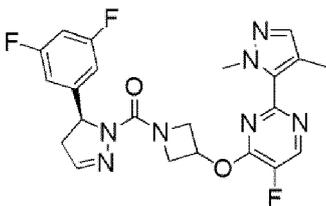
Указанное в заголовке соединение **40** получают из **3-04** по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z): 471,3[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,31 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 6,81-6,73 (м, 3H), 6,72-6,65 (м, 2H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,21-5,15 (м, 1H), 4,70-4,57 (м, 2H), 4,36-4,22 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,34 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,26 (с, 3H).

(S)-3-((2-(3-amino-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (41)



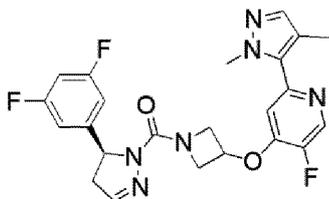
Указанное в заголовке соединение **41** получают из **29-01** и 5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-амин по методике, описанной для соединения **29**. Масса (m/z): 472,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,40 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,84-6,65 (м, 5H), 5,82 (с, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,12-5,02 (м, 1H), 4,66-4,51 (м, 2H), 4,40-4,22 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

(S)-3-((2-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (42)



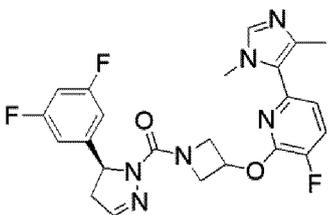
Указанное в заголовке соединение **42** получают с 9,8% выходом по методике, описанной для соединения **2**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,47 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,81-6,67 (м, 4H), 5,56-5,50 (м, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=17,2$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=33,8, 10,8$ Гц, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,7, 12,1, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H). Масса (m/z) 472,3 [M+H]⁺.

(S)-3-((2-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (43)



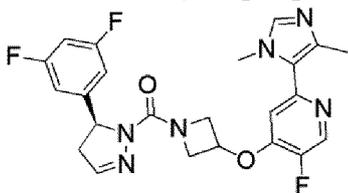
Указанное в заголовке соединение **43** получают из **3-02** по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z): 471,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,52-8,47 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,83-6,65 (м, 5H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 5,10-5,03 (м, 1H), 4,66-4,52 (м, 2H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,43-3,30 (м, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,12 (с, 3H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((6-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-ил)-3-фторпиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (44)



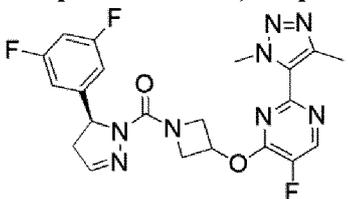
Указанное в заголовке соединение **44** получают из **1-05** с выходом 16,5% по методике, описанной для соединения **1**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,01 (с, 1H), 7,94 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 1H), 7,22-6,99 (м, 4H), 5,80-5,72 (м, 1H), 5,67-5,61 (м, 1H), 5,01-4,88 (м, 2H), 4,69 (дд, $J=25,3$, 10,4 Гц, 2H), 4,28 (с, 3H), 3,74 (дд, $J=18,4$, 12,4 Гц, 1H), 3,08 (дд, $J=18,6$, 6,4 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H). Масса (m/z) 471,2 $[M+H]^+$

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (45)



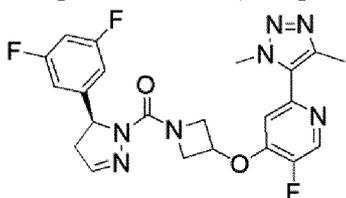
Указанное в заголовке соединение **45** получают из **3-04** по методике, описанной для соединения **3**. ЖХ-Масса (m/z): 471,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H), 6,82-6,66 (м, 5H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,10-5,03 (м, 1H), 4,65-4,51 (с, 2H), 4,41-4,24 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (46)



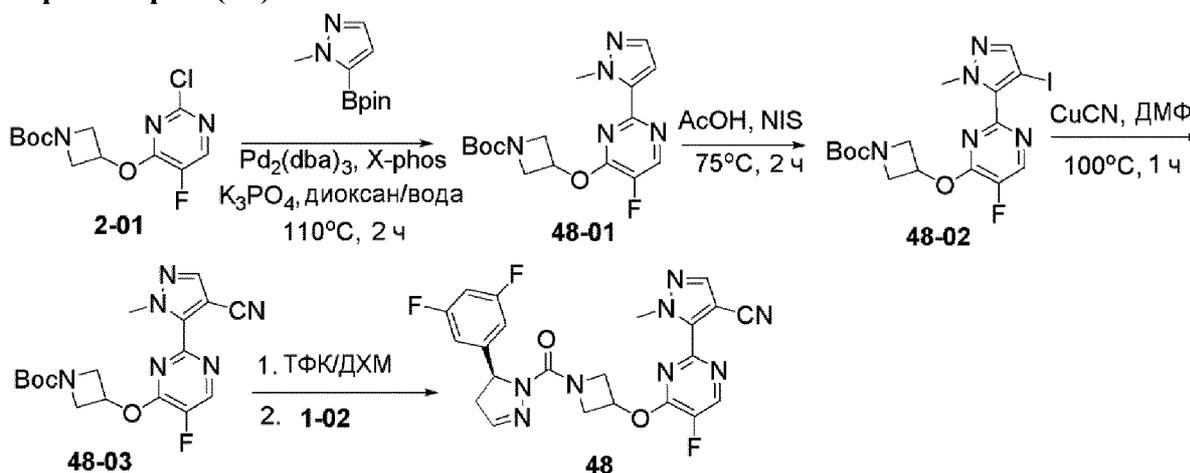
Указанное в заголовке соединение **46** получают в 45,1% выход в виде белого твердого вещества из **2-01** и 1,4-диметил-1H-1,2,3-триазола по методике, описанной для соединения **30**. Масса (m/z): 473,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,84-6,60 (м, 4H), 5,54 (тт, J=6,6, 4,0 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=12,2, 6,5 Гц, 1H), 4,62 (дт, J=16,6, 9,0 Гц, 2H), 4,37 (с, 4H), 4,29 (дд, J=10,3, 3,6 Гц, 1H), 3,36 (ддд, J=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, J=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (47)



Указанное в заголовке соединение **47** получают с 30,8% выходом в виде белого твердого вещества из **3-02** и 1,4-диметил-1H-1,2,3-триазола по методике, описанной для соединения **30**. Масса (m/z): 472,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,50 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,79-6,66 (м, 4H), 5,27 (дд, J=12,1, 6,4 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,37 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,29 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,37 (дд, J=18,6, 12,1 Гц, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,45 (с, 3H).

(S)-5-(4-(((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил (48)



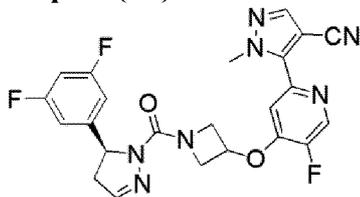
Стадия 1: Смесь соединения **2-01** (1 г, 3,3 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (820 мг, 3,96 ммоль), Pd₂(dba)₃ (310 мг, 0,33 ммоль), X-Phos (320 мг, 0,66 ммоль) и K₃PO₄ (3,5 г, 16,5 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (3 мл) перемешивают под Ar при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т. и разбавляют водой. Водную фазу экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют под вакуумом, и неочищенный продукт **48-01** применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: К раствору **48-01** (1,3 г, 3,7 ммоль) в AcOH (20 мл) добавляют NIS (1 г, 4,5 ммоль). Реакцию перемешивают при 75°C в течение 2 ч. Реакцию гасят водой и экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным водным NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением неочищенный продукт **48-02**, который применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: Смесь соединения **48-02** (480 мг, 1,26 ммоль) и CuCN (340 мг, 3,78 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т. и разбавляют водой. Водную фазу экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют под вакуумом, и неочищенный продукт **48-03** применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: К раствору трет-бутил 3-((2-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата **48-03** (200 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК (2 мл). Реакцию перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляют под вакуумом. К полученному остатку в ТГФ (5 мл) добавляют ТЭА (3 мл) и (S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1H-имидазол-1-ил)метанон (133 мг, 0,48 ммоль), реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до к.т. и концентрируют. Неочищенный продукт очищают пре-ТСХ с получением требуемого продукта **48** (50 мг, 21,4%) в виде белого твердого вещества. МС (m/z): 483,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,49 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,80-6,73 (м, 3H), 6,69 (тт, *J*=8,8, 2,2 Гц, 1H), 5,76 (тт, *J*=6,7, 3,6 Гц, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,34 (с, 3H), 4,32-4,20 (м, 2H), 3,35 (ддд, *J*=18,5, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,69 (ддд, *J*=18,5, 6,4, 1,7 Гц, 1H).

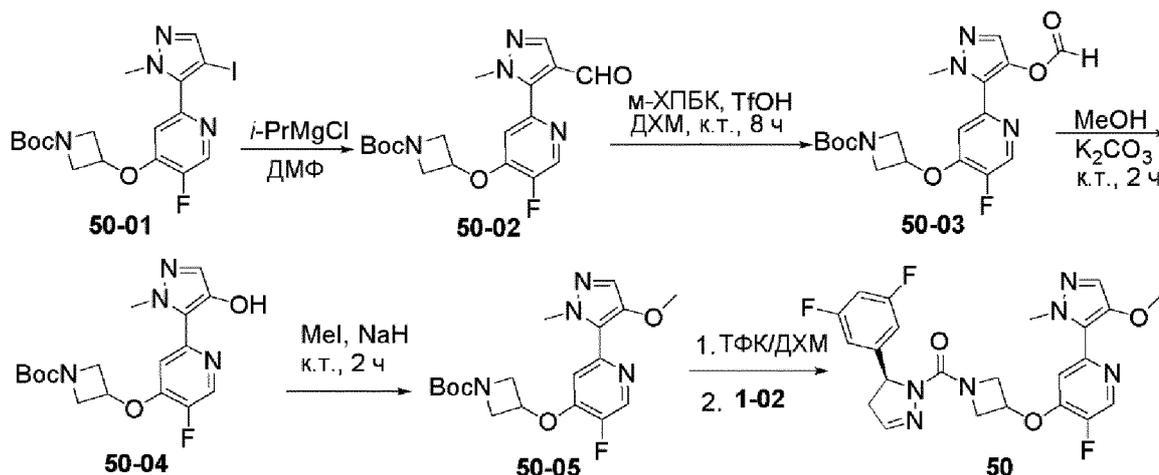
(S)-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил (49)



Указанное в заголовке соединение **49** получают с выходом 62% (200 мг, 0,42 ммоль) в виде белого твердого вещества из **3-02** по методике для **48**. Масса (m/z): 482,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,51 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,30 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,81-6,73 (м, 3H), 6,69 (тт, *J*=8,9, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,16-5,09 (м, 1H), 4,74-4,60 (м, 2H), 4,40-4,26 (м, 2H), 4,19 (с, 3H), 3,35 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон

(50)



Стадия 1: К раствору **50-01** (1 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют *i*-PrMgCl (2 М, 5,2 мл, 10,5 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем добавляют ДМФ (3 мл). Реакцию перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl и экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют под вакуумом, и неочищенный продукт **50-02** применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: Смесь **50-02** (800 мг, 2,1 ммоль), TfOH (32 мг, 0,21 ммоль) и *m*-ХПБК (732 мг, 4,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивают при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляют водой. Водную фазу экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют под вакуумом, и неочищенный продукт **50-03** применяют непосредственно на следующей стадии.

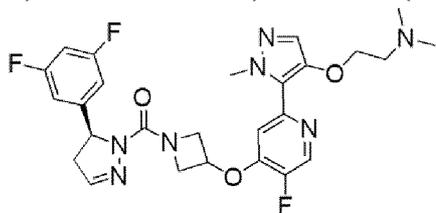
Стадия 3: Смесь **50-03** (300 мг, 0,83 ммоль) и K₂CO₃ (344 мг, 3,5 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта **50-04**, который применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: К раствору **50-04** (80 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют NaN (17 мг, 0,43 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают при к.т. в течение 1 ч, затем добавляют MeI (63 мг, 0,43 ммоль). Реакцию перемешивают при к.т. в течение 2 ч. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl и экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют под вакуумом, и неочищенный продукт **50-05** применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5: К раствору **50-05** (40 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК (2 мл). Реакцию перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляют под вакуумом. К полученному остатку в ТГФ (5 мл) добавляют ТЭА (3 мл) и **1-02** (26 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Реакцию охлаждают до к.т. и концентрируют. Неочищенный продукт очищают пре-ТСХ с

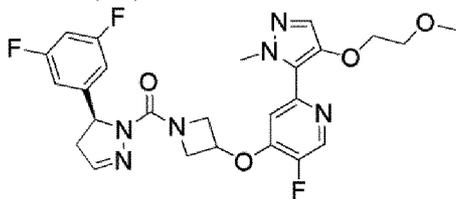
получением требуемого продукта **50** (14 мг, 27,4%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 487,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,40 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 6,78-6,66 (м, 3H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,08 (ддд, *J*=10,5, 6,5, 4,1 Гц, 1H), 4,60 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, *J*=37,0, 10,8 Гц, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,36 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(4-(2-(диметиламино)этокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (51)



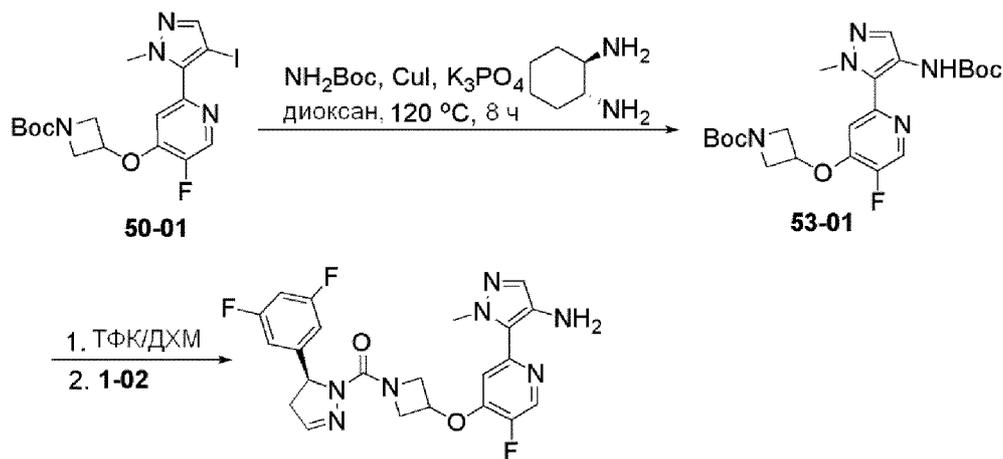
Указанное в заголовке соединение **51** получают с 17,6% выходом в виде белого твердого вещества из **50-04** и 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амина по методике, описанной для соединения **50**. Масса (m/z): 544,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,04 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,73-6,58 (м, 3H), 5,19 (дд, *J*=11,6, 6,1 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,40-3,26 (м, 3H), 2,78 (с, 6H), 2,66 (дд, *J*=18,5, 6,0 Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (52)



Указанное в заголовке соединение **52** получают с 11,1% выходом в виде белого твердого вещества из **50-04** и 1-бром-2-метоксиэтана по методике, описанной для соединения **50**. Масса (m/z): 531,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,41 (с, 1H), 7,43 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,77-6,66 (м, 3H), 5,35-5,25 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,33 (д, *J*=26,2 Гц, 2H), 4,23-4,13 (м, 5H), 3,73 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,71 (дд, *J*=18,5, 5,7 Гц, 1H).

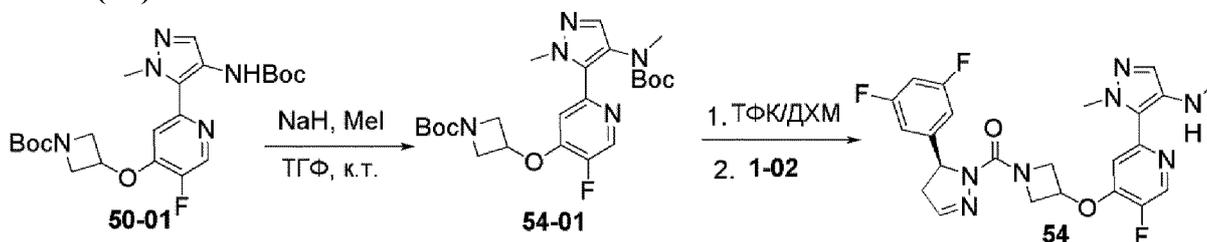
(S)-(3-((2-(4-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (53)



Стадия 1: Смесь трет-бутил 3-((5-фтор-2-(4-йод-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата **50-01** (500 мг, 1,05 ммоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамина (240 мг, 2,1 ммоль), NH_2Boc (182 мг, 1,58 ммоль), CuI (19 мг, 0,105 ммоль) и K_3PO_4 (445 мг, 2,1 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивают под Ar при 120°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают до к.т. и разбавляют водой. Водную фазу экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют под вакуумом, и неочищенный продукт **53-01** применяют непосредственно на следующей стадии.

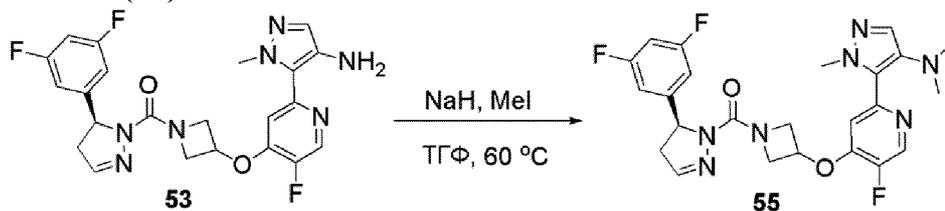
Стадия 2: Указанное в заголовке соединение **53** получают с 57,3% выходом в виде белого твердого вещества из **53-01** по методике, описанной для соединения **50** из **50-05**. Масса (m/z): 472,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,45 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,06 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,69 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 5,14 (с, 2H), 4,72 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,34 (дд, $J=18,6, 12,0$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=18,4, 6,4$ Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-4-(метиламино)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (54**)**



Указанное в заголовке соединение **54** получают с 42,6% выходом в виде белого твердого вещества из **50-01** и йодметана по методике, описанной для соединения **50**. Масса (m/z): 486,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,43 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,65 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 6,77-6,65 (м, 3H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,15-5,05 (м, 1H), 4,62 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=35,5, 9,6$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,36 (дд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,71 (дд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(4-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (55)



К раствору **53** (64 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют NaH (11 мг, 0,27 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают при к.т. в течение 1 ч, затем добавляют MeI (77 мг, 0,54 ммоль). Реакцию перемешивают при к.т. в течение 16 ч. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl и экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают пре-ТСХ с получением требуемого продукта **55** (20 мг, 29,5%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 500,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,77-6,66 (м, 4H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,43-4,22 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,46-3,30 (м, 1H), 2,70 (дд, *J*=18,6, 6,4 Гц, 1H), 1,31-1,18 (м, 6H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-(2-метоксиэтил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (56)



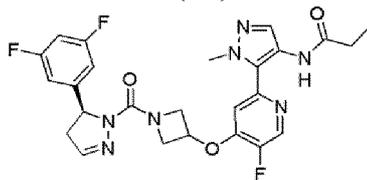
Указанное в заголовке соединение **56** получают с 41,6% выходом в виде белого твердого вещества из **53-01** и 1-бром-2-метоксиэтана по методике, описанной для соединения **50-04** до **50**. Масса (m/z): 530,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,07 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,78-6,65 (м, 4H), 5,29 (дд, *J*=12,1, 6,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,42-4,26 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,72 (дд, *J*=18,7, 5,9 Гц, 1H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид (57)



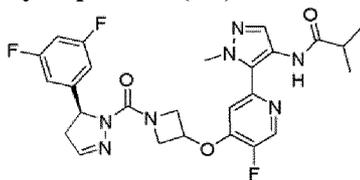
Указанное в заголовке соединение **57** получают с 28,2% выходом в виде белого твердого вещества из **50-01** и ацетамида по методике, описанной для соединения **53**. Масса (m/z): 514,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,99 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,87 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,77-6,65 (м, 3H), 5,26 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,32 (дд, *J*=31,1, 9,6 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,36 (дд, *J*=18,6, 11,9 Гц, 1H), 2,71 (дд, *J*=18,6, 6,1 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропионамид (58)



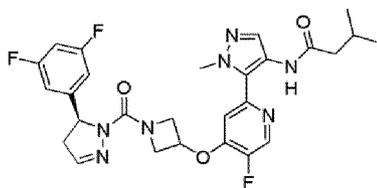
Указанное в заголовке соединение **58** получают с 39,9% выходом в виде белого твердого вещества из **50-01** по методике, описанной для соединения **53**. Масса (m/z): 528,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,23 (с, 1H), 8,48 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 6,87 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,82-6,78 (м, 1H), 6,78-6,62 (м, 3H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,09 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 4,62 (д, *J*=15,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, *J*=31,3, 9,8 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,36 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,72 (ддд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,40 (кв, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,24 (т, *J*=7,6 Гц, 4H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)изобутирамид (59)



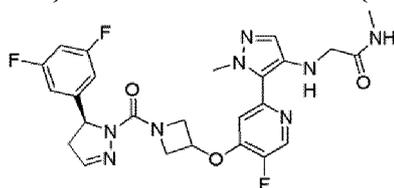
Указанное в заголовке соединение **59** получают с 42,2% выходом в виде белого твердого вещества из **50-01** по методике, описанной для соединения **53**. Масса (m/z): 542,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,49 (с, 1H), 8,48 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,87 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,83-6,79 (м, 1H), 6,79-6,65 (м, 3H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,18-5,07 (м, 1H), 4,70-4,53 (м, 2H), 4,33 (дд, *J*=33,2, 9,7 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,37 (ддд, *J*=18,7, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,72 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,55 (п, *J*=6,9 Гц, 1H), 1,25 (д, *J*=6,9 Гц, 6H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилбутанамид (60)



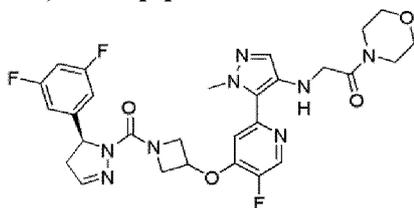
Указанное в заголовке соединение **60** получают с 26,4% выходом в виде белого твердого вещества из **50-01** по методике, описанной для соединения **53**. Масса (m/z): 556,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,19 (с, 1H), 8,49 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,87 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,82-6,78 (м, 1H), 6,78-6,65 (м, 3H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,33 (дд, $J=31,4$, 10,4 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,37 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,72 (ддд, $J=18,7$, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,25-2,16 (м, 3H), 0,99 (д, $J=6,3$ Гц, 7H).

(S)-2-((5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-метилацетамид (61)



Указанное в заголовке соединение **61** получают с 20,4% выходом в виде белого твердого вещества из **53-01** и 2-бром-N-метилацетамида по методике, описанной для соединения **50-04** до **50**. Масса (m/z): 543,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,52 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,98 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,78-6,66 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,2 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,56 (д, $J=32,7$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=23,3$, 10,4 Гц, 2H), 4,08 (д, $J=3,7$ Гц, 3H), 4,01-3,93 (м, 2H), 3,42-3,30 (м, 1H), 2,95 (д, $J=5,0$ Гц, 3H), 2,74-2,66 (м, 1H).

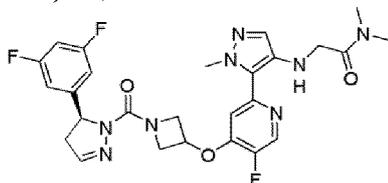
(S)-2-((5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1-морфолиноэтан-1-он (62)



Указанное в заголовке соединение **62** получают с 10,7% выходом в виде белого твердого вещества из **53-01** по методике, описанной для соединения **50-04** до **50**. Масса (m/z): 599,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,45 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,37 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,76-6,66 (м, 3H), 5,27 (дд, $J=12,4$, 6,5, 3,2 Гц, 1H), 5,11 (тд, $J=6,6$, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,35-4,22 (м, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,81 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,73 (дкв, $J=4,9$, 3,0, 2,6 Гц, 4H), 3,69-3,59 (м, 4H), 3,35

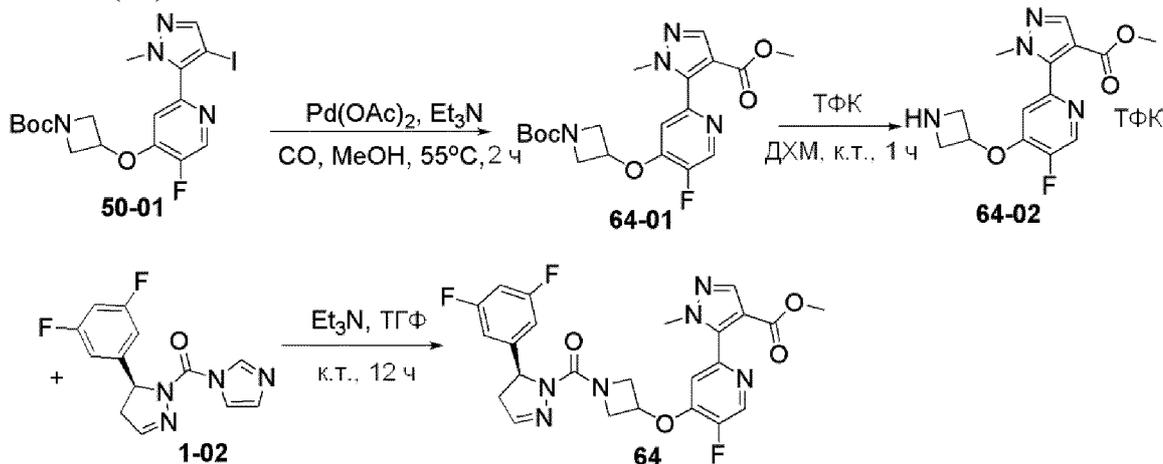
(ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

(S)-2-((5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N, N-диметилацетамид (63)



Указанное в заголовке соединение **63** получают с 1,7% выходом в виде белого твердого вещества из **53-01** по методике, описанной для соединения **50-04** до **50**. Масса (m/z): 557,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,44 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=7,5$ Гц, 0H), 7,52 (с, 1H), 6,82-6,66 (м, 4H), 5,35 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,12 (д, $J=43,2$ Гц, 3H), 3,50 (с, 1H), 3,21 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,10-2,99 (м, 3H), 2,71 (с, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H), 2,02 (д, $J=10,1$ Гц, 2H).

метил (S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (64)

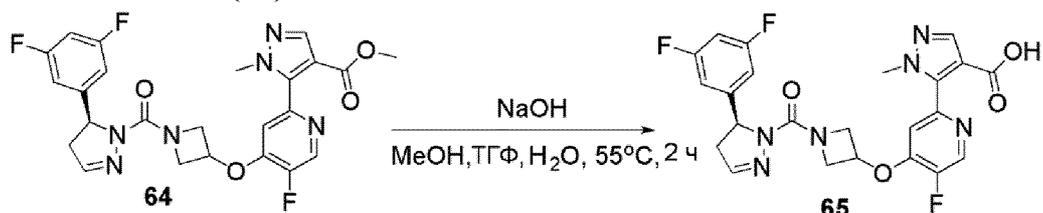


Стадия 1: соединение **50-01** (3,7 г, неочищенный) растворяют в 40 мл CH_3OH . $Pd(OAc)_2$ (0,35 г, 1,56 ммоль), Et_3N (2,37 г, 23,4 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору при комнатной температуре. Реакцию дегазируют CO и перемешивают в течение 2 ч при 55°C. Полученный раствор фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с получением 2,6 г желтого твердого вещества. (Выход с двух стадий: 70%) Масса (m/z): 407,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2-3: Указанное в заголовке соединение **64** получают с 66% выходом из **64-01** по методике, описанной для соединения **50-05** до **50**. Масса (m/z): 515,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,48 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,20 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 3H), 6,69 (тт, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,66-4,54 (м, 2H), 4,42-4,24 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,8$ Гц, 1H).

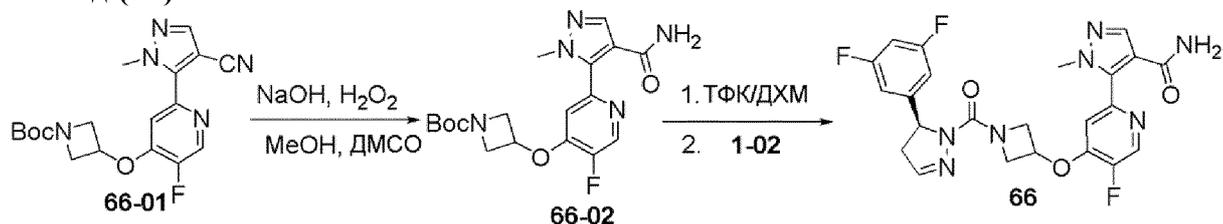
(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-

карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (65)



Соединение **64** (540 мг, 1,05 ммоль) растворяют в 20 мл CH_3OH и 10 мл ТГФ. Затем NaOH (1М, 4,2 мл, 4,2 ммоль) добавляют при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 2 ч при 55°C . pH полученного раствора доводят до 4-5. Затем добавляют H_2O и экстрагируют ЭА. Органические слои концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с получением желаемого соединения **65** (250 мг, выход: 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса (m/z): 501,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,48 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,10 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,82-6,65 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,08-5,00 (м, 1H), 4,66-4,52 (м, 2H), 4,43-4,22 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,41-3,28 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H).

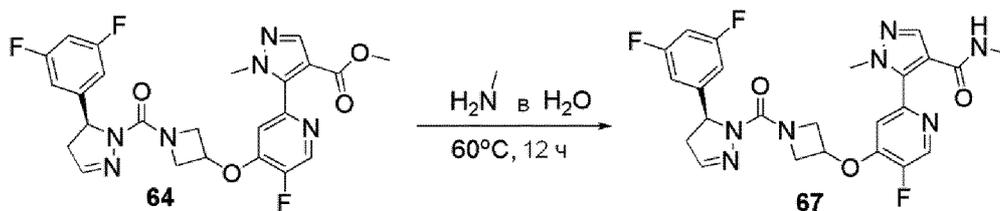
(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (66)



Стадия 1: К раствору **66-01** (200 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (5 мл) и DMF (5 мл) добавляют 15% NaOH (3 мл) и 3% H_2O_2 (5 мл). Реакцию перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой. Водную фазу экстрагируют ЭА. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют под вакуумом и неочищенный продукт **66-02** применяют непосредственно на следующей стадии.

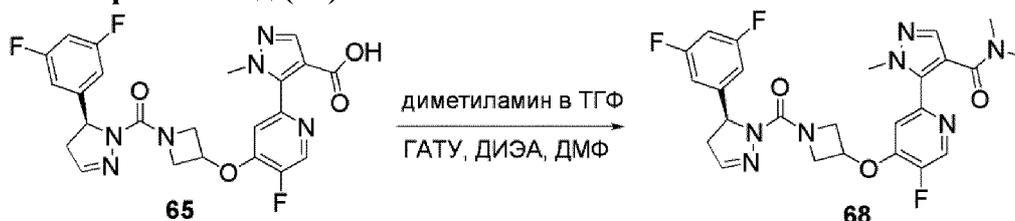
Стадия 2: Указанное в заголовке соединение **66** получают с 31,2% выходом в виде белого твердого вещества из соединения **66-02** по методике, описанной для соединения **50-05** до **50**. Масса (m/z): 500,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,47 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,79-6,73 (м, 2H), 6,69 (тт, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 5,30 (дд, $J=12,2, 6,3$ Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,34 (д, $J=35,3$ Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,43-3,30 (м, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,7, 6,4, 1,6$ Гц, 1H).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (67)



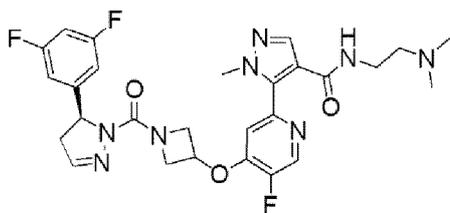
Соединение **64** (60 мг, 0,12 ммоль) в водном растворе метиламина перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Полученный раствор добавляют в ЭА и промывают насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$, концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением 20 мг (выход: 33%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 514,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,52-8,48 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,78-6,61 (м, 3H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,20-5,08 (м, 1H), 4,71-4,55 (м, 2H), 4,42-4,24 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,42-3,31 (м, 1H), 2,88 (д, $J=3,9$ Гц, 3H), 2,76-2,66 (м, 1H).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N,N,1-триметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (68)



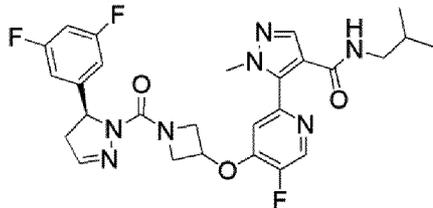
Соединение **65** (50 мг, 0,1 ммоль) растворяют в 10 мл ДМФ. ГАТУ (57 мг, 0,15 ммоль), ДИЭА (39 мг, 0,3 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору при комнатной температуре. Реакцию перемешивают в течение 15 мин при к.т. Затем добавляют диметиламин в ТГФ. Реакцию перемешивают в течение 1 часа при к.т. Полученный раствор добавляют H_2O и экстрагируют ЭА. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$, концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле с получением 18,6 мг (выход: 35%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 528,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,45 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,79-6,65 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,09-4,99 (м, 1H), 4,75-4,57 (м, 2H), 4,26 (т, $J=11,5$ Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,1, 1,7$ Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (69)



Указанное в заголовке соединение **69** получают с выходом 46% (26 мг, 0,05 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 571,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,51 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 2H), 6,84-6,81 (м, 1H), 6,78-6,66 (м, 3H), 5,26 (дд, $J=12,1, 6,2$ Гц, 1H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,69-4,59 (м, 2H), 4,43-4,23 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,78-3,63 (м, 2H), 3,37 (ддд, $J=18,6, 12,1, 1,6$ Гц, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,89 (с, 6H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,2, 1,8$ Гц, 1H).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-изобутил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (70)



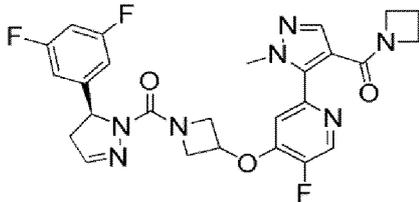
Указанное в заголовке соединение **70** получают с выходом 27% (15,2 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 556,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,19 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,81-6,64 (м, 4H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,15-5,07 (м, 1H), 4,69-4,52 (м, 2H), 4,39-4,22 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 3,21-3,09 (м, 2H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,8$ Гц, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H), 0,88 (д, $J=6,7$ Гц, 6H).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (71)



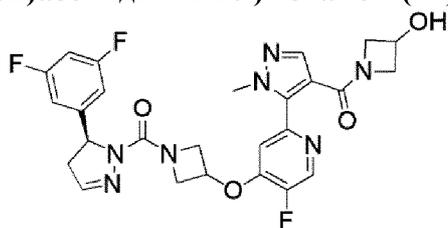
Указанное в заголовке соединение **71** получают с выходом 29% (15,2 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 528,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,82-6,63 (м, 4H), 6,55-6,48 (м, 1H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,15-5,07 (м, 1H), 4,68-4,53 (м, 2H), 4,38-4,22 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,43-3,27 (м, 3H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 1,14 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

(S)-азетидин-1-ил(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанон (72)



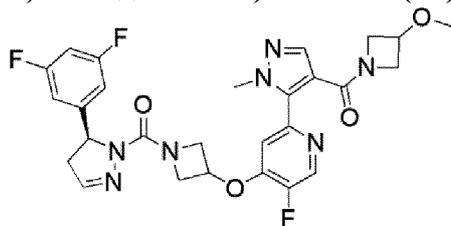
Указанное в заголовке соединение **72** получают с выходом 21% (11,5 мг, 0,02 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 540,3[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,44 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,79-6,64 (м, 4H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,16-5,08 (м, 1H), 4,70-4,56 (м, 2H), 4,37-4,22 (м, 2H), 4,15-4,05 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 3,34 (ддд, $J=18,5, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,68 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,32-2,19 (м, 2H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (73)



Указанное в заголовке соединение **73** получают с выходом 59% (33 мг, 0,06 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 556,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,44 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,37 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,81-6,64 (м, 4H), 5,25 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,68-4,48 (м, 3H), 4,38-4,16 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 3,92-3,76 (м, 2H), 3,34 (ддд, $J=18,5, 12,2, 1,8$ Гц, 1H), 2,68 (ддд, $J=18,6, 6,3, 1,7$ Гц, 1H).

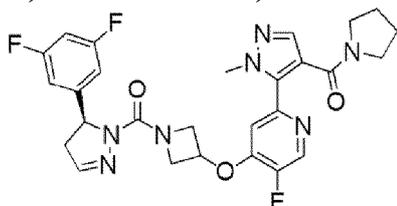
(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (74)



Указанное в заголовке соединение **74** получают с выходом 81% (46 мг, 0,08 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по

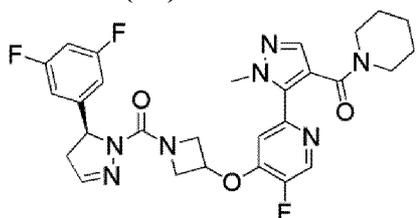
методике для соединения **68**. Масса (m/z): 570,3[M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,47 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,81-6,64 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,70-4,55 (м, 2H), 4,38-4,12 (м, 5H), 3,99 (с, 3H), 3,97-3,91 (м, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,3, 1,6 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,69 (ддд, $J=18,5$, 6,5, 1,6 Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-4-(пирролидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (75)



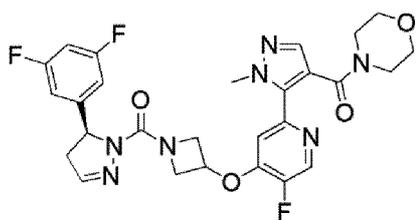
Указанное в заголовке соединение **75** получают с выходом 78% (43 мг, 0,08 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 554,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,44 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,78-6,64 (м, 4H), 5,26 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,11-5,02 (м, 1H), 4,72-4,55 (м, 2H), 4,25 (т, $J=12,9$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,54 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,34 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 3,25 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,68 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 1,92-1,74 (м, 4H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-4-(пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (76)



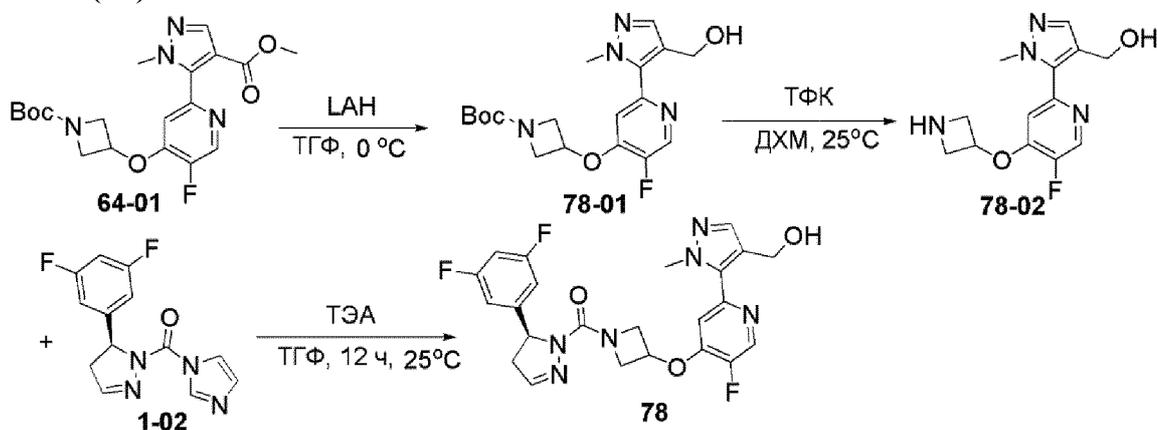
Указанное в заголовке соединение **76** получают с выходом 75% (43 мг, 0,08 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 568,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,45 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,78-6,66 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,06-4,97 (м, 1H), 4,74-4,57 (м, 2H), 4,26 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,6 Гц, 1H), 3,20 (с, 2H), 2,69 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 1,62-1,50 (м, 4H), 1,32-1,20 (м, 2H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (77)



Указанное в заголовке соединение **77** получают с выходом 36% (20,3 мг, 0,04 ммоль) в виде белого твердого вещества из соединения **65** (50 мг, 0,1 ммоль) по методике для соединения **68**. Масса (m/z): 570,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,47 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,32 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,79-6,65 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,72-4,57 (м, 2H), 4,27 (т, $J=13,5$ Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,83-3,20 (м, 9H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

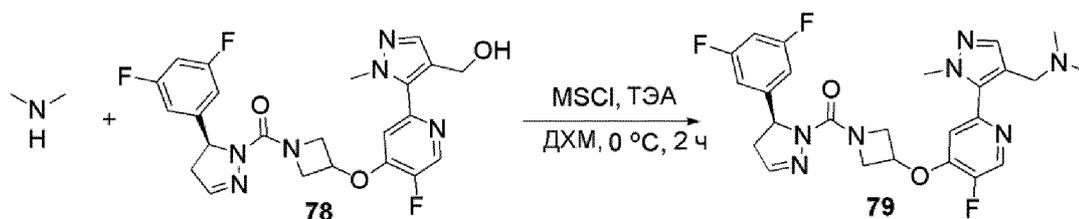
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-гидрокси-метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (78)



Стадия 1: **64-01** (2 г, 4,92 ммоль) растворяют в 20 мл сухого ТГФ, $AlLiH_4$ (1M, 5 мл) добавляют к вышеуказанному раствору при $0^\circ C$, смесь перемешивают в течение 10 мин при $0^\circ C$. Воду добавляют и экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют досуха с получением промежуточного соединения **78-01**. МС (m/z): 379,2 $[M+H]^+$.

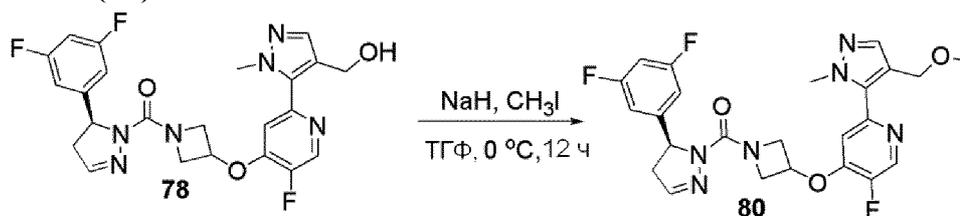
Стадия 2-3: Указанное в заголовке соединение **78** получают с выходом 42,9% (55 мг) в виде белого твердого вещества из соединения **78-01** (100 мг, 0,27 ммоль) по методике для соединения **50-05** до **50**. Масса (m/z): 469,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,50 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,25 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,84-6,64 (м, 4H), 5,35-5,23 (м, 1H), 5,12 (ддд, $J=10,3, 6,5, 3,9$ Гц, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,35 (дд, $J=32,1, 10,3$ Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,38 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,73 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,8$ Гц, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(4-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (79)



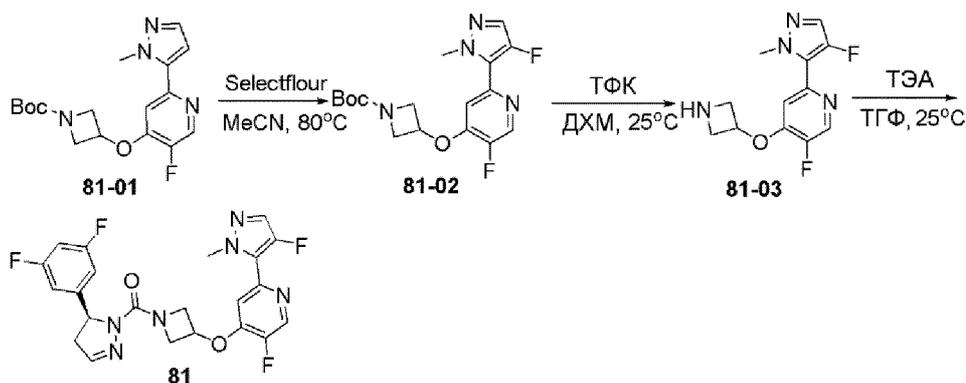
Соединение **78** (54 мг, 0,11 ммоль) растворяют в 10 мл сухого ДХМ, ТЭА (0,1 мл) добавляют к вышеуказанному раствору при 0°C, смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Затем добавляют диметиламин (5 мг, 0,11 ммоль), смесь перемешивают в течение 1,5 ч, воду добавляют и экстрагируют ЭА. Очистка хроматографией на силикагеле дает указанное в заголовке соединения **79** (21 мг, 46,2%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 514,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,58 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,90 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,80-6,69 (м, 3H), 5,30 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,25-5,17 (м, 1H), 4,70-4,57 (м, 2H), 4,43-4,26 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,45-3,40 (м, 1H), 2,78 (с, 6H), 2,74-2,70 (м, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (80)



Соединение **78** (80 мг, 0,16 ммоль) растворяют в 10 мл сухого ТГФ, NaH (1M, 5 мл) добавляют к вышеуказанному раствору при 0°C, смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Then добавляют CH_3I (1 г, 6,78 ммоль), смесь перемешивают в течение 10 мин, добавляют воду и экстрагируют ЭА. Очистка хроматографией на силикагеле дает указанное в заголовке соединения **80** (50 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 501,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,48 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,31 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,83-6,64 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,03 (ддд, $J=10,2, 6,4, 3,9$ Гц, 1H), 4,69-4,53 (м, 2H), 4,41-4,27 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,38-3,30 (м, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

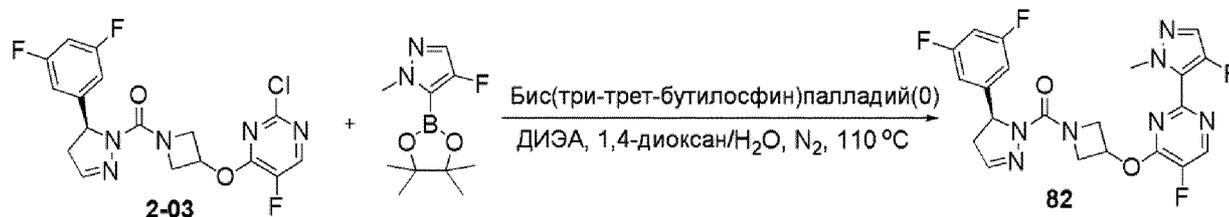
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (81)



Стадия 1: **81-01** (1,1 г, 3,16 ммоль) растворяют в 15 мл сухого MeCN, Selectfluor (1,18 г, 3,16 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору при 0°C, смесь перемешивают в течение 3 ч при 80°C. Water добавляют и экстрагируют ЭА, Очистка хроматографией на силикагеле с получением the соединения **81-02** (320 мг, 27,6%). Масса (m/z): 367,2 [M+H]⁺.

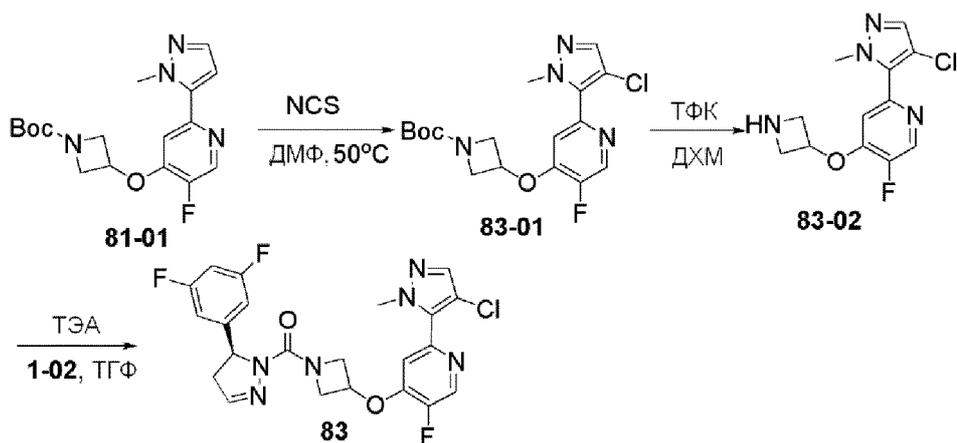
Стадия 2-3: Указанное в заголовке соединения **81** получают с выходом 26,9% из соединения **81-02** по методике для соединения **50-05** до **50**. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,44 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 6,99 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 6,83-6,65 (м, 4H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,10 (ддд, *J*=10,4, 6,5, 4,0 Гц, 1H), 4,68-4,53 (м, 2H), 4,32 (ддд, *J*=24,3, 10,7, 4,0 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,36 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H). Масса (m/z): 475,1 [M+H]⁺

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (82)



Соединение **2-03** (82 мг, 0,2 ммоль), 4-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (90 мг, 0,4 ммоль), Бис(три-tert-бутилфосфин)палладий(0) (21 мг, 0,04 ммоль), ДИЭА (155 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,2 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 часов. Затем смесь концентрируют и дополнительно очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **82** (25 мг, 26,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,45 (с, 1H), 7,51-7,33 (м, 1H), 6,74 (т, *J*=18,9 Гц, 4H), 5,52 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,24 (д, *J*=31,7 Гц, 5H), 3,35 (т, *J*=15,4 Гц, 1H), 2,70 (д, *J*=18,4 Гц, 1H). Масса (m/z) 476,2 [M+H]⁺.

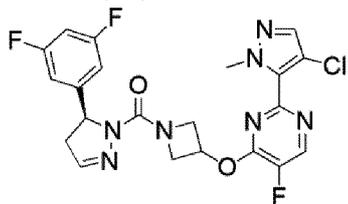
(S)-(3-((2-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (83)



Стадия 1: **81-01** (600 мг, 1,72 ммоль) растворяют в 10 мл сухого ДМФ, NCS (230 мг, 1,72 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору при 0°C, смесь перемешивают в течение 12 ч при 50°C. Добавляют воду и экстрагируют ЭА. Очистка хроматографией на силикагеле дает промежуточное соединение **83-01** (360 мг, 54%). Масса (m/z): 383,1 [M+H]⁺.

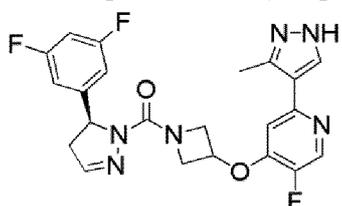
Стадия 2-3: Указанное в заголовке соединение **83** получают с выходом 26,6% из соединения **83-01** по методике для соединения **50-05** до **50**. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,68 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,28 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,09 (тт, *J*=9,3, 2,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,92-6,86 (м, 2H), 5,31-5,17 (м, 2H), 4,60-4,45 (м, 2H), 4,14-4,00 (м, *J*=10,7 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,43-3,35 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H). Масса (m/z) 491,1 [M+H]⁺

(S)-(3-((2-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (84**)**



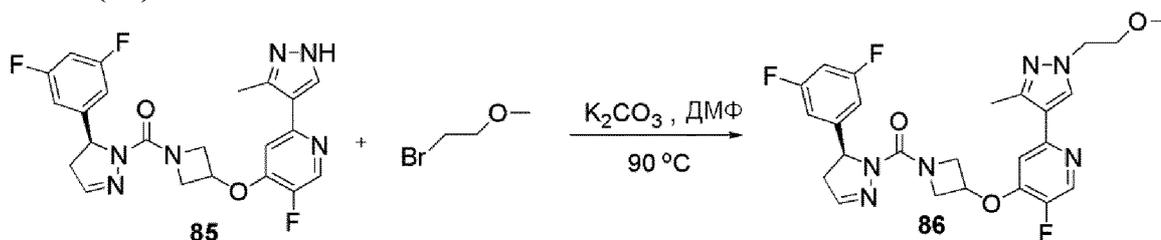
Указанное в заголовке соединение **84** получают из **2-03** с 15,2% выходом по методике, описанной для соединения **2**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,51-8,47 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 6,82-6,66 (м, 4H), 5,63-5,55 (м, 1H), 5,28 (дд, *J*=12,1, 6,3 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,33 (дд, *J*=27,2, 8,7 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,36 (дд, *J*=18,6, 12,1 Гц, 1H), 2,70 (дд, *J*=18,6, 6,3 Гц, 1H). Масса (m/z) 492,2 [M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (85**)**



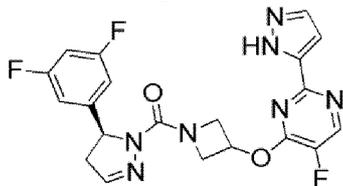
Указанное в заголовке соединение **85** получают из **3-04** с 28,0% выходом по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,36 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,87-6,63 (м, 5H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 5,10 (кв, $J=5,3$, 4,0 Гц, 1H), 4,60 (кв, $J=8,7$, 8,2 Гц, 2H), 4,40-4,25 (м, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,65 (д, $J=11,5$ Гц, 3H). Масса (m/z) 457,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (86)



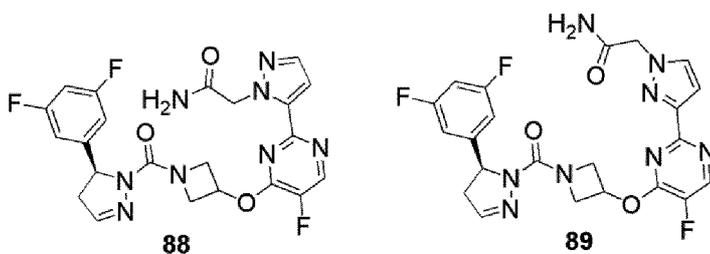
Соединение **85** (70 мг, 0,15 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (107 мг, 0,75 ммоль), K_2CO_3 (207 мг, 1,50 ммоль) помещают в ДМФ (3 мл). Смесь перемешивают 90°C в течение ночи. Концентрируют. Очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **86** (19 мг, 24,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,35 (т, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=29,8$ Гц, 1H), 6,84-6,64 (м, 5H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 5,08 (дкв, $J=6,5$, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (кв, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,40-4,20 (м, 4H), 3,76 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,42-3,29 (м, 4H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,6, 1,7 Гц, 1H), 2,53 (д, $J=29,8$ Гц, 3H). Масса (m/z) 515,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1H-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (87)



Указанное в заголовке соединение **87** получают из **2-03** с выходом 13,0% по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,40 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,87-6,56 (м, 4H), 5,57 (тт, $J=6,7$, 4,3 Гц, 1H), 5,29 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 4,66 (м, 2H), 4,34 (ддд, $J=32,8$, 10,7, 4,3 Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H). Масса (m/z) 444,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

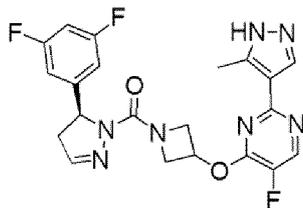
(S)-2-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид (88) и **(S)-2-(3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид (89)**



Указанное в заголовке соединение **88** и **89** получают с выходом 2,9% (1,1 мг) и 10,1% (3,8 мг) по методике, описанной для соединения **86**. **88**: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,78-6,67 (м, 3H), 6,03 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,30 (дд, $J=12,0, 6,3$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,33 (дд, $J=23,8, 10,6$ Гц, 2H), 3,40-3,33 (м, 1H), 2,75-2,70 (м, 1H). Масса (m/z) 501,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **89**: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,47 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,81-6,67 (м, 4H), 6,23 (с, 1H), 5,60 (ддд, $J=11,8, 7,2, 4,9$ Гц, 2H), 5,29 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,68 (д, $J=17,7$ Гц, 2H), 4,35 (дд, $J=35,2, 10,7$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,5, 12,2, 1,6$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

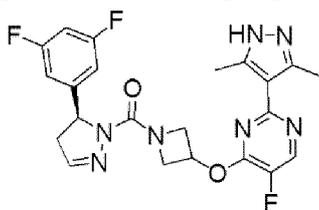
Масса (m/z) 501,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пириимидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (90)



Указанное в заголовке соединение **90** получают из **2-03** с выходом 27% (30 мг) по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,32 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,77-6,57 (м, 3H), 5,58-5,49 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 4,66 (д, $J=16,6$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=34,3, 10,5$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,64 (с, 3H). Масса (m/z) 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

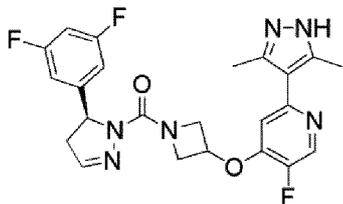
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпириимидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (91)



Указанное в заголовке соединение **91** получают из **2-03** с выходом 34,6% по методике, описанной для соединения **2**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,78 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,77-6,61 (м, 3H), 5,58-5,50 (м, 1H), 5,30-5,25 (м, 1H), 4,61 (кв, $J=10,1, 8,8$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=35,8, 10,3$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2,$

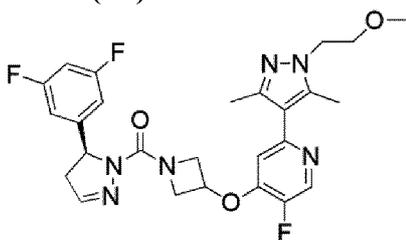
1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,61 (с, 6H). Масса (m/z) 472,3 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (92)



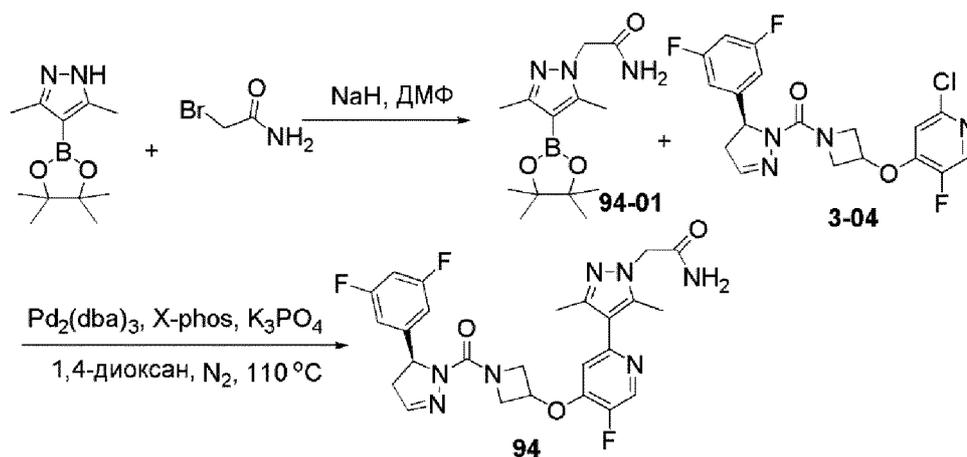
Указанное в заголовке соединение **92** получают из **3-04** с 31,9% выходом по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,41 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,83-6,67 (м, 4H), 6,62 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 5,09-5,01 (м, 1H), 4,58 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=36,9, 10,3$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,41 (с, 6H). Масса (m/z) 471,2 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (93)



Указанное в заголовке соединение **93** получают с 29,6% выходом из **92** по методике, описанной для соединения **86**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,12 (тт, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,93 (квд, $J=6,6, 3,3$ Гц, 2H), 6,84 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,31-5,20 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,16 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,65 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,65 (ддд, $J=18,7, 6,7, 1,8$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). Масса (m/z) 529,4 $[M+H]^+$.

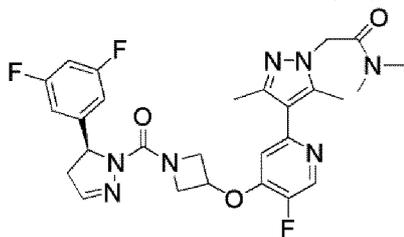
(S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)ацетамид (94)



Стадия 1: 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (222 мг, 1,0 ммоль), 2-бромацетамид (276 мг, 2,0 ммоль), NaH (60%, 120 мг, 3,0 ммоль) помещают в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивают 25°C в течение 45 мин, и затем реакционную жидкость выливают в воду. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очищают преп-ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **94-01** (215 мг, 77,0%) в виде белого твердого вещества.

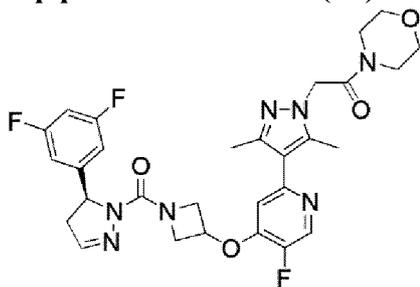
Стадия 2: Указанное в заголовке соединение **94** получают с 36,5% выходом (73 мг) по методике, описанной для соединения **3**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,42 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,83-6,65 (м, 4H), 6,59 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,5 Гц, 1H), 5,05 (тд, *J*=6,5, 3,3 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,56 (д, *J*=14,8 Гц, 2H), 4,33 (дд, *J*=34,3, 10,6 Гц, 2H), 3,36 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,36 (д, *J*=16,6 Гц, 6H). Масса (*m/z*) 528,3 [M+H]⁺.

(S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилацетамид (95)

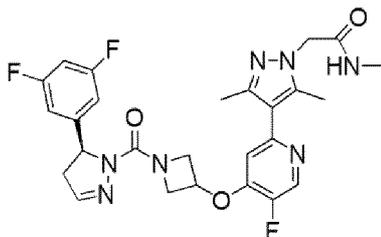


Указанное в заголовке соединение **95** получают из соединения **92** с 45,6% выходом по методике, описанной для соединения **86**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,75 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,83 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,79-6,66 (м, 4H), 5,28 (дд, *J*=12,1, 6,3 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,36 (дд, *J*=27,1, 10,5 Гц, 2H), 3,38 (дд, *J*=18,6, 12,1 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,31 (с, 6H). Масса (*m/z*) 556,4 [M+H]⁺.

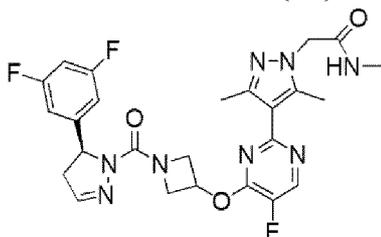
(S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-

ил)-1-морфолиноэтан-1-он (96)

Указанное в заголовке соединение **96** получают из соединения **92** с 35,8% выходом по методике, описанной для соединения **86**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,41 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,82-6,58 (м, 5H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,32 (дд, $J=29,2$, 9,5 Гц, 2H), 3,71 (д, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,62 (дд, $J=12,8$, 4,9 Гц, 4H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,6 Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,7$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). Масса (m/z) 598,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид (97)

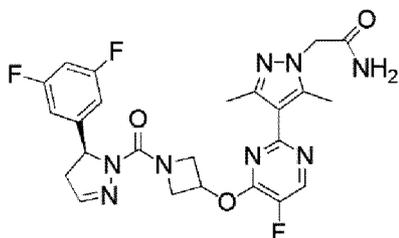
Указанное в заголовке соединение **97** получают из соединения **92** с 26,3% выходом (30 мг) по методике, описанной для соединения **86**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,66 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,82-6,66 (м, 4H), 6,48 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,30 (дд, $J=12,1$, 6,3 Гц, 1H), 5,19 (тт, $J=6,5$, 3,8 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,39 (дд, $J=30,1$, 10,5 Гц, 2H), 3,40 (ддд, $J=18,7$, 12,1, 1,7 Гц, 1H), 2,83 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,76 (ддд, $J=18,7$, 6,3, 1,8 Гц, 1H), 2,32 (д, $J=8,6$ Гц, 6H). Масса (m/z) 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид (98)

Указанное в заголовке соединение **98** получают из соединения **91** с 6,1% выходом по методике, описанной для соединения **86**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,32 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,77-6,59 (м, 4H), 6,08 (с, 1H), 5,45 (тт, $J=6,5$, 3,2 Гц, 1H),

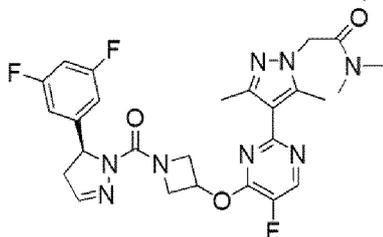
5,21 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,26 (дд, $J=31,8$, 10,4 Гц, 2H), 3,36-3,22 (м, 1H), 2,74 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,64 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,51 (д, $J=20,5$ Гц, 6H). Масса (m/z) 543,3 [M+H]⁺.

(S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)ацетамид (99)



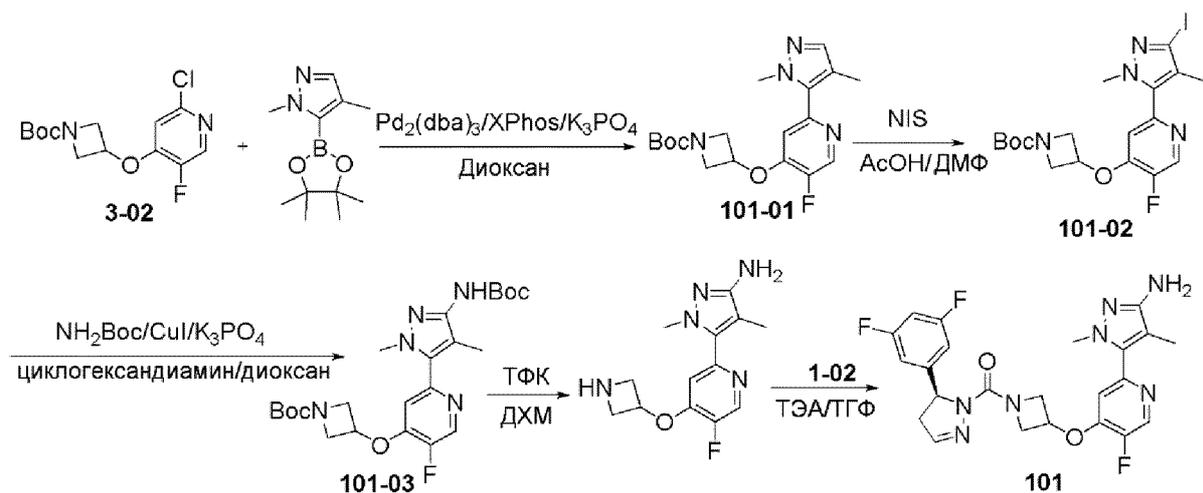
Указанное в заголовке соединение **99** получают из соединения **91** с 22,5% выходом по методике, описанной для соединения **86**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,42 (дд, $J=2,6$, 1,1 Гц, 1H), 6,87-6,68 (м, 4H), 6,35 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,31 (дд, $J=12,2$, 6,3 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,37 (д, $J=32,3$ Гц, 2H), 3,39 (дд, $J=18,7$, 12,2 Гц, 1H), 2,74 (дд, $J=18,8$, 6,3 Гц, 1H), 2,62 (дт, $J=33,5$, 2,0 Гц, 6H). Масса (m/z) 529,3 [M+H]⁺.

(S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид (100)



Указанное в заголовке соединение **100** получают из соединения **91** с 8,5% выходом по методике, описанной для соединения **86**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,27 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,73-6,65 (м, 3H), 6,61 (тт, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 5,44 (тд, $J=6,6$, 3,4 Гц, 1H), 5,19 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,52 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,23 (дд, $J=30,7$, 10,8 Гц, 2H), 3,27 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,62 (ддд, $J=18,5$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,48 (д, $J=21,3$ Гц, 6H). Масса (m/z) 557,4 [M+H]⁺.

(S)-3-((2-(3-амино-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (101)



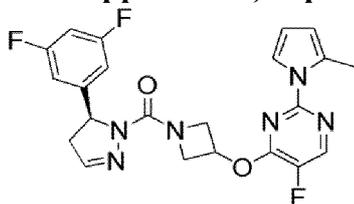
Стадия 1: соединение **3-02** (2,0 г, 6,62 ммоль), 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2,2 г, 9,93 ммоль), Pd₂(dba)₃ (605 мг, 0,66 ммоль), XPhos (314 мг, 0,66 ммоль) и 5N K₃PO₄ (4 мл, 19,9 ммоль) растворяют в диоксане (30 мл) под атмосферой N₂(g). Смесь перемешивают при 100°C в течение 15 часов. Концентрируют и очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением 1,1 г желтого масла. Выход: 45,8%.

Стадия 2: Промежуточное соединение **101-01** (800 мг, 2,21 ммоль) растворяют в AcOH (5 мл) и ДМФ (2 мл). Затем добавляют NIS (994 мг, 4,42 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 4 часов. Добавляют ЭА (50 мл). Промывают H₂O (20 мл) и NaHCO₃ (20 мл). Затем очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением 300 мг **101-02** в виде коричневого масла. Выход: 27,8%

Стадия 3: **101-02** (360 мг, 0,74 ммоль), трет-бутилкарбамат (173 мг, 1,48 ммоль), CuI (141 мг, 0,74 ммоль), циклогександиамин (253 мг, 2,22 ммоль) и K₃PO₄ (471 мг, 22,2 ммоль) растворяют в диоксане (15 мл) под атмосферой N₂(g). Смесь перемешивают при 100°C в течение 15 часов. Концентрируют и очищают ТСХ хроматографией (ДХМ/MeOH=30/1) с получением 70 мг **101-03** в виде желтого твердого вещества. Выход: 18,6%.

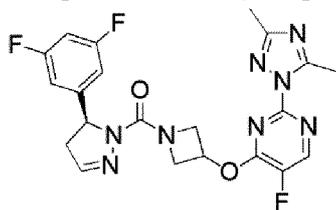
Стадия 4-5: Указанное в заголовке соединение **101** получают из соединения **101-03** (20 мг, 0,04 ммоль) по методике, описанной для соединения **50-05** до **50**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,48 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 6,78-6,56 (м, 4H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,11-5,01 (м, 1H), 4,61 (д, *J*=16,4 Гц, 2H), 4,32 (дд, *J*=31,4, 10,7 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,36 (ддд, *J*=18,7, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 1,95 (с, 3H). Масса (m/z) 486,2 [M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(2-метил-1H-пиррол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (102)



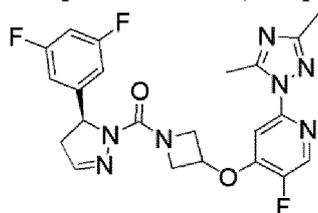
Соединение **2-03** (60 мг, 0,144 ммоль), 2-метил-1Н-пиррол (24 мг, 0,29 ммоль), NaOtBu (18 мг, 0,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,012 ммоль) и X-Phos (6 мг, 0,012 ммоль) добавляют к ДМФ (3 мл) под атмосферой N₂. Смесь перемешивают при 90°C в течение ночи. Смесь концентрируют и очищают ТСХ (ПЭ/ЭА=2/1) с получением 17 мг в виде белого твердого вещества. Выход: 21,9%. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,27 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, *J*=3,3, 1,9 Гц, 1H), 6,82-6,73 (м, 3H), 6,73-6,66 (м, 1H), 6,16 (т, *J*=3,3 Гц, 1H), 6,03-5,99(м, 1H), 5,53-5,46 (м, 1H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,5 Гц, 1H), 4,69-4,56(м, 2H), 4,41-4,23 (м, 2H), 3,35 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H). Масса (m/z) 457,3 [M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (103)



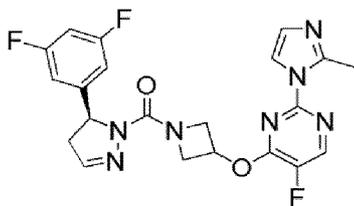
Указанное в заголовке соединение **103** получают из **2-03** с 1,0% выходом по методике, описанной для соединения **102**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,48 (с, 1H), 6,82 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,77-6,56 (м, 4H), 5,62-5,52 (м, 1H), 5,29 (дд, *J*=12,2, 6,2 Гц, 1H), 4,72-4,57 (м, 2H), 4,36 (дд, *J*=27,7, 11,0 Гц, 2H), 3,38 (ддд, *J*=18,6, 12,1, 1,7 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,73 (ддд, *J*=18,6, 6,1, 1,7 Гц, 3H), 2,57-2,41 (м, 3H). Масса (m/z) 473,3[M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (104)



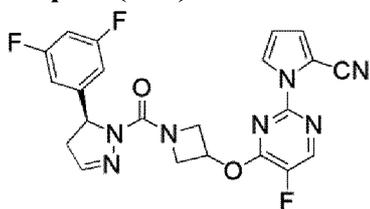
Указанное в заголовке соединение **104** получают из **3-04** с 48,1% выходом по методике, описанной для соединения **102**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,22 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,22 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,80 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,78-6,58 (м, 3H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,19-5,10 (м, 1H), 4,71-4,59 (м, 2H), 4,32 (дд, *J*=31,3, 10,0 Гц, 2H), 3,36 (ддд, *J*=18,7, 12,2, 1,8 Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,71 (ддд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H). Масса (m/z) 472,2 [M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (105)



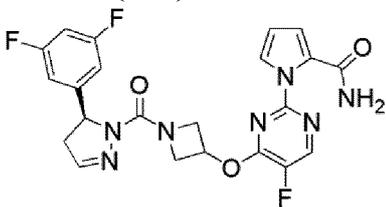
Указанное в заголовке соединение **105** получают из **2-03** с 18,2% выходом по методике, описанной для соединения **102**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,83-6,78 (м, 1H), 6,78-6,62 (м, 3H), 5,55-5,49 (м, 1H), 5,27 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 4,66 (дд, $J=19,8$, 11,1 Гц, 2H), 4,35 (дд, $J=22,3$, 10,7 Гц, 2H), 3,37 (ддд, $J=18,6$, 12,1, 1,7 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,72 (ддд, $J=18,6$, 6,3, 1,7 Гц, 1H). Масса (m/z) 458,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(S)-1-(4-(((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиррол-2-карбонитрил (106)



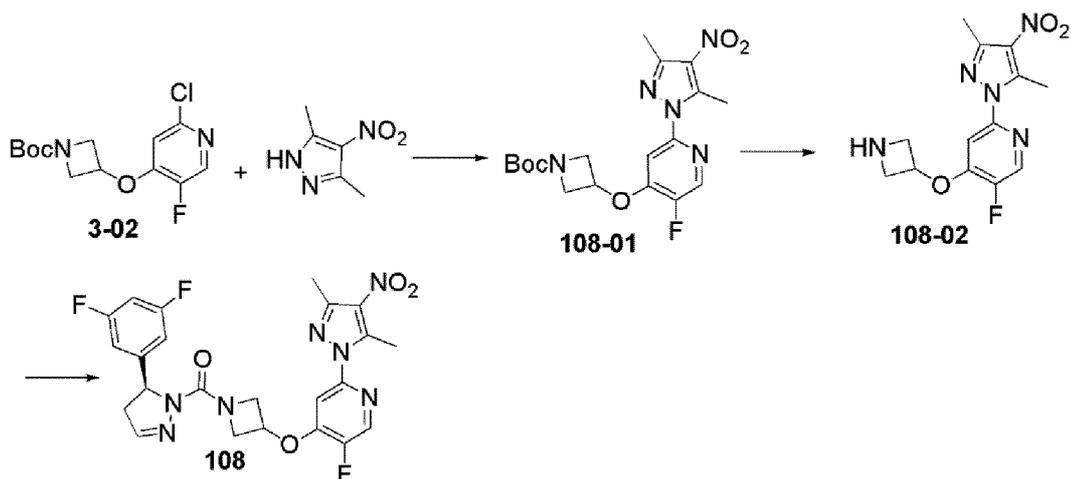
Указанное в заголовке соединение **106** получают из **2-03** с 29,8% выходом по методике, описанной для соединения **102**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,32 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=3,1$, 1,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=3,7$, 1,7 Гц, 1H), 6,86-6,73 (м, 3H), 6,72-6,65 (м, 1H), 6,36 (дд, $J=3,7$, 3,2 Гц, 1H), 5,77-5,70 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,3 Гц, 1H), 4,82-4,67 (м, 2H), 4,30 (т, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6$, 6,3, 1,7 Гц, 1H). Масса (m/z) 468,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(S)-1-(4-(((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (107)



Указанное в заголовке соединение **107** получают из соединения **106** с 10,3% выходом по методике, описанной для соединения **66-02**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,31 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,91-6,62 (м, 5H), 6,27 (т, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,50-5,49 (м, 1H), 5,33-5,23 (м, 1H), 4,70-4,56 (м, 2H), 4,42-4,25 (м, 2H), 3,44-3,29 (м, 1H), 2,76-2,65 (м, 1H). Масса (m/z) 486,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

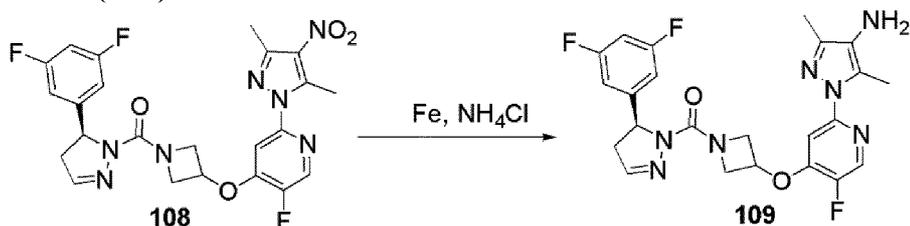
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (108)



Стадия 1: К смеси трет-бутил 3-((2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата **3-02** (300 мг, 0,99 ммоль), 3,5-диметил-4-нитро-1H-пиразола (280 мг, 1,98 ммоль) и (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (338 мг, 2,97 ммоль) добавляют безводный ДМФ (4,0 мл). Эту смесь продувают аргоном в течение 5 минут и добавляют йодид меди(I) (56 мг, 0,297 ммоль) и K_3PO_4 (629 мг, 2,97 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 140°C в течение 24 часов и затем очищают колоночной хроматографией с получением соединения **108-01** в виде желтого масла. (выход: 28,3%, 210 мг).

Стадия 2-3: Указанное в заголовке соединение **108** получают из соединения **108-01** по методике, описанной для соединения **50-05** до **50**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,25 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,85-6,78 (м, 1H), 6,78-6,58 (м, 3H), 5,34-5,22 (м, 1H), 5,19-5,12 (м, 1H), 4,71-4,57 (м, 2H), 4,33 (дд, $J=33,7, 10,0$ Гц, 2H), 3,37 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H). Масса (m/z) 516,2 [M+H]⁺.

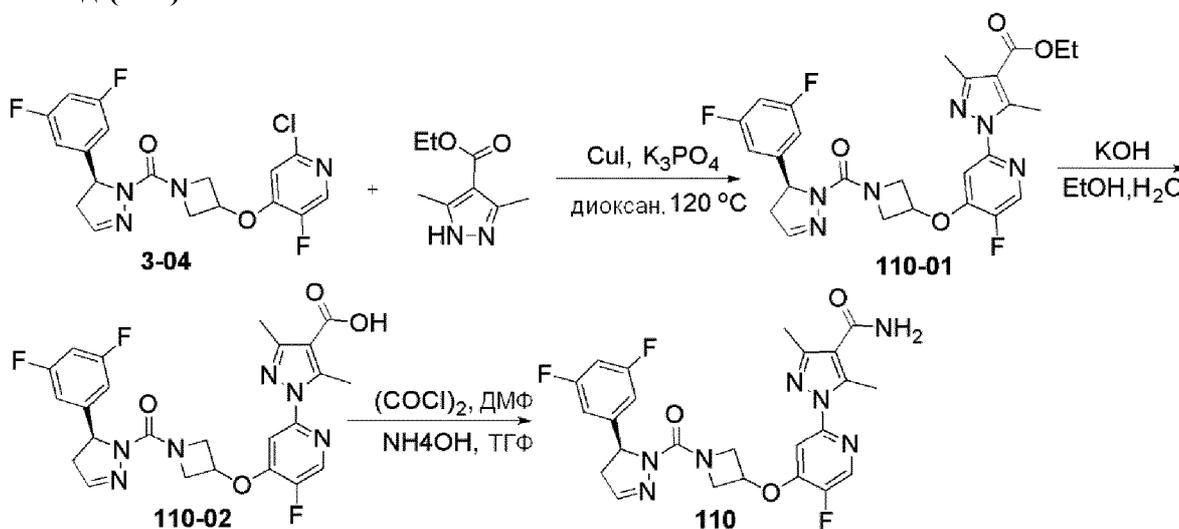
(S)-3-((2-(4-амино-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (109)



Соединение **108** (45 мг, 0,087 ммоль), Fe (24 мг, 0,44 ммоль) и NH_4Cl (24 мг, 0,44 ммоль) растворяют в EtOH (2 мл) и H_2O (2 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Перемешивают при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ с получением указанного в заголовке соединения **109** в виде белого твердого вещества. 42 мг, выход: 89,4%. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,11 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,78 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,77-6,41 (м, 3H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,19-5,05 (м, 1H), 4,69-4,56 (м, 2H), 4,31 (дд, $J=31,0, 10,4$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,25 (с, 3H). Масса (m/z)

486,2 [M+H]⁺.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (110)



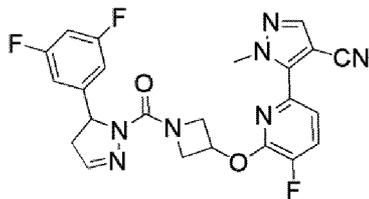
Стадия 1: **3-04** (2 г, 4,87 ммоль), этил 3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат (900 мг, 5,36 ммоль), CuI (4,3 г, 9,74 ммоль) и K₃PO₄ (3,1 г, 14,61 ммоль), (1S, 2S)-N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин (1,38 г, 9,74 ммоль) помещают в диоксан (50 мл). Смесь перемешивают в течение 12 ч при 120 °С под N₂. Смесь экстрагируют ДХМ, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает промежуточное соединение **110-01** (800 мг, 30,2%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 453,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: соединение **110-01** (700 мг, 1,55 ммоль), и KOH (200 мг, 3,57 ммоль) помещают в EtOH (3 мл) и H₂O (3 мл). Смесь перемешивают в течение 12 ч при 55 °С, затем доводят рН до 7, экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением соединения **110-02 (соединение 233)** (520 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 515,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: **110-02** (250 мг, 0,48 ммоль), ДМФ (0,01 мл) помещают в ТГФ (5 мл). Затем оксалилхлорид (0,2 мл) добавляют к смеси. Смесь перемешивают в течение 30 мин при 25 °С, затем NH₄OH (10 мл, 30%), перемешивают 30 мин при 25 °С. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает указанное в заголовке соединение **110** (18 мг, 24,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,14 (с, 1H), 7,10 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,75-6,59 (м, 4H), 5,56 (с, 2H), 5,21 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,11-5,05 (м, 1H), 4,64-4,47 (м, 2H), 4,25 (дд, J=33,0, 10,6 Гц, 2H), 3,29 (ддд, J=18,7, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), δ 2,64 (ддд, J=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H). Масса (m/z): 515,2 [M+H]⁺

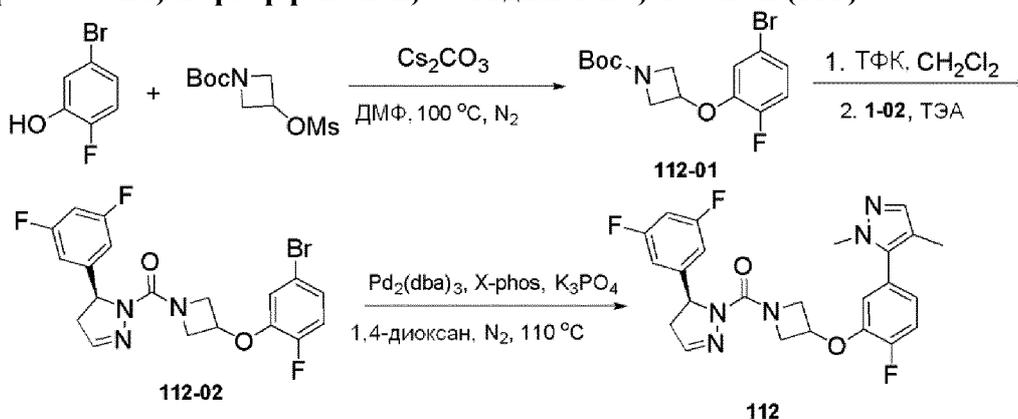
5-(6-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-

карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил (111)



Указанное в заголовке соединение **111** получают с 11,1% выходом из **1-05** по методике, описанной для соединения **1**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,85-7,77 (м, 1H), 7,60-7,43 (м, 2H), 6,80-6,62 (м, 4H), 5,49-5,39 (м, 1H), 5,32-5,21 (м, 1H), 4,67-4,49 (м, 2H), 4,4-4,20 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,40-3,27(м, 1H), 2,75-2,61 (м, 1H). Масса (m/z) 482,2[M+H]⁺

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-(5-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-фторфенокси)азетидин-1-ил)метанон (112)

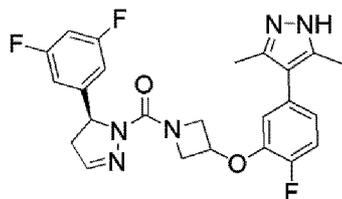


Стадия 1: 5-бром-2-фторфенол (0,96 г, 5,0 ммоль), 6-трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилат (1,3 г, 5,25 ммоль), Cs₂CO₃ (2,4 г, 7,5 ммоль) помещают в ДМФ (20 мл). Смесь перемешивают 100 °С в течение 2 часов, добавляют воду и экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют досуха с получением промежуточное соединение **112-01** (1,4 г, 82,5%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z): 290,1 [M-56+H]⁺.

Стадия 2: Промежуточное соединение **112-02** получают с 86,1% выходом из **112-01** по методике, описанной для соединения **50-5** до **50**. Масса (m/z): 246,0 [M+H]⁺.

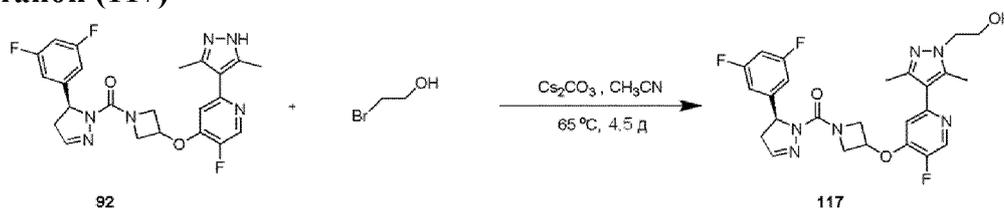
Стадия 3: Указанное в заголовке соединение **112** получают с 41,5% выходом из **112-02** по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,37 (с, 1H), 7,21 (дд, $J=11,0, 8,3$ Гц, 1H), 6,89 (ддд, $J=8,3, 4,3, 2,0$ Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 3H), 6,69 (тт, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,97 (тд, $J=6,3, 3,2$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,30 (дд, $J=26,0, 9,8$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,8$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 1,98 (с, 3H). Масса (m/z): 470,3 [M+H]⁺.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-(5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенокси)азетидин-1-ил)метанон (113)



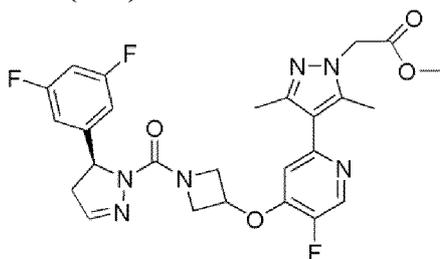
Указанное в заголовке соединение **113** получают с 35,1% выходом из **112-02** по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,13 (дд, $J=11,2, 8,4$ Гц, 1H), 6,85-6,64 (м, 5H), 6,58 (дд, $J=8,0, 2,1$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,97 (тд, $J=6,4, 3,2$ Гц, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,31 (дд, $J=31,5, 10,1$ Гц, 2H), 3,38-3,29 (м, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,26 (с, 6H). Масса (m/z): 470,3 [M+H] $^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанол (117)



Соединение **92** (99 мг, 0,21 ммоль), 2-бромэтан-1-ол (250 мг, 0,42 ммоль), Cs_2CO_3 (342 мг, 1,05 ммоль) помещают в CH_3CN (5 мл). Смесь перемешивают при 65°C в течение 4,5 д, и затем реакционную жидкость выливают в воду. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **117** (29 мг, 26,8%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 515,3 [M+H] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,69 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,79-6,63 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,2$ Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,76-4,55 (м, 2H), 4,50-4,20 (м, 4H), 3,99 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,38 (ддд, $J=18,7, 12,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,73 (ддд, $J=18,7, 6,3, 1,8$ Гц, 1H), 2,33 (дд, $J=22,7, 9,5$ Гц, 6H).

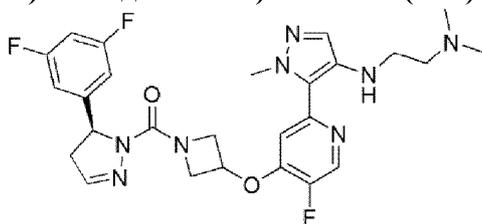
метил (S)-2-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)ацетат (118)



Указанное в заголовке соединение **118** получают с 34,6% выходом из соединения **92** по методике, описанной для соединения **86**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,59 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,01-6,64 (м, 5H), 5,16 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,88 (с,

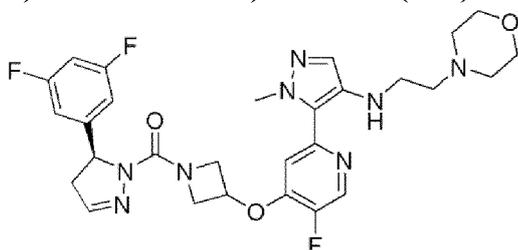
2H), 4,81 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,46 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,20 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,04 (дд, $J=16,8, 6,1$ Гц, 1H), 2,91 (дд, $J=16,8, 5,2$ Гц, 1H), 2,32 (д, $J=4,6$ Гц, 6H). Масса (m/z) 543,3 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(4-((2-(диметиламино)этил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (119)



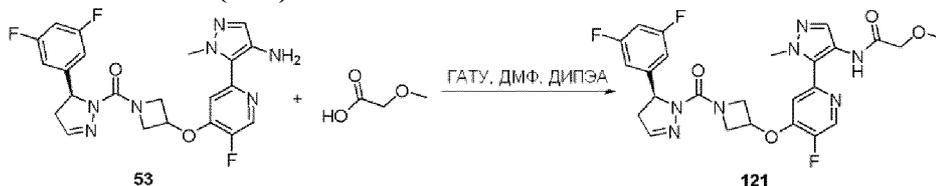
Указанное в заголовке соединение **119** получают с 16,8% выходом из соединения **53** по методике, описанной для соединения **50**. Масса (m/z) 543,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,43 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,10 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,76-6,65 (м, 3H), 5,51 (с, 1H), 5,25 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,35-4,21 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,52 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,34 (дд, $J=18,6, 12,3$ Гц, 1H), 3,26 (с, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,71-2,65 (м, 1H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиацетамид (121)



Указанное в заголовке соединение **120** получают с 19,8% выходом из соединения **53** по методике, описанной для соединения **50**. Масса (m/z) 585,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,44 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,95 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,78-6,66 (м, 3H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,32 (дд, $J=33,6, 10,4$ Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,70 (с, 4H), 3,36 (дд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,76-2,62 (м, 3H), 2,52 (с, 4H).

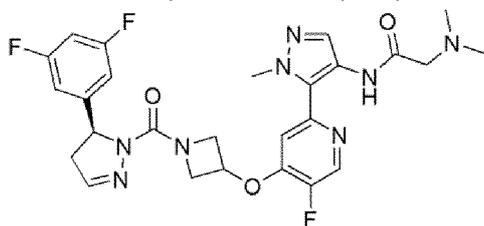
(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-метоксиацетамид (121)



Соединение **53** (200 мг, 0,42 ммоль), 2-метоксиуксусную кислоту (76 мг, 0,84

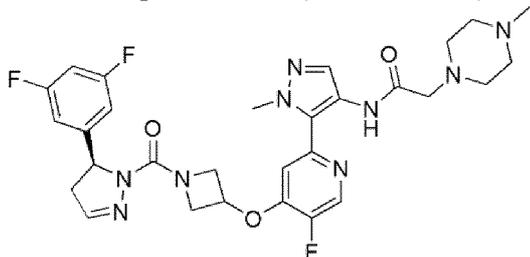
ммоль), ДИПЭА (110 мг, 0,84 ммоль), ГАТУ (160 мг, 0,42 ммоль) растворяют в ДМФ (5 мл) и перемешивают при 25°C в течение 10 мин. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка преп-ВЭЖХ дает указанное в заголовке соединение **121** (54 мг, 23,5%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 544,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,77 (с, 1H), 8,51 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,90 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,82 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,79-6,69 (м, 3H), 5,30 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,10 (тд, *J*=6,5, 3,3 Гц, 1H), 4,70-4,55 (м, 2H), 4,35 (дд, *J*=30,2, 10,3 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 4,05 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,39 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,74 (ддд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 1H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(диметиламино)ацетамид (122)



Указанное в заголовке соединение **122** получают с 25,8% выходом из соединения **53** по методике, описанной для соединения **121**. Масса (m/z) 557,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,27 (с, 1H), 8,49 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,90 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,81 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,78-6,66 (м, 3H), 5,30-5,23 (м, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,32 (дд, *J*=31,6, 10,5 Гц, 2H), 3,98 (с, 5H), 3,46-3,29 (м, 1H), 2,97 (с, 6H), 2,70 (ддд, *J*=18,5, 6,3, 1,7 Гц, 1H).

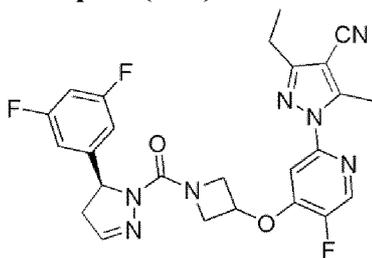
(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамид (123)



Указанное в заголовке соединение **123** получают с 24,3% выходом из соединения **53** по методике, описанной для соединения **121**. Масса (m/z) 612,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,92 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,92 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,88-6,81 (м, 1H), 6,79-6,65 (м, 3H), 5,27 (дд, *J*=12,1, 6,3 Гц, 1H), 5,12 (кв, *J*=6,0, 4,9 Гц, 1H), 4,62 (д, *J*=9,9 Гц, 2H), 4,33 (дд, *J*=29,8, 10,6 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,43-3,32 (м, 3H), 3,04 (с, 6H), 2,86 (с, 3H), 2,73 (ддд, *J*=18,7, 6,3, 1,8 Гц, 1H).

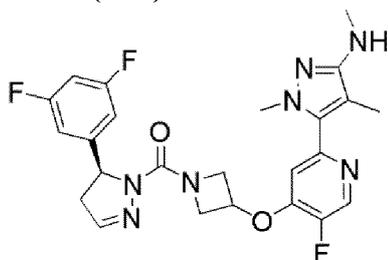
(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-

карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3-этил-5-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил (124)



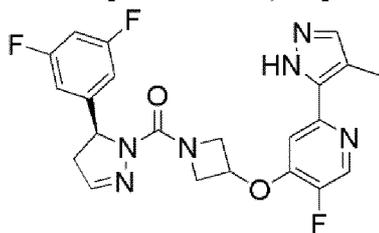
Указанное в заголовке соединение **124** получают с выходом 23,1% по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,18 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,81-6,65 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,14 (дт, $J=6,4, 2,7$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,31 (дд, $J=36,7, 10,6$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,80-2,67 (м, 6H), 1,33 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). Масса (m/z) 510,1 [$M+H$] $^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(1,4-диметил-3-(метиламино)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (125)



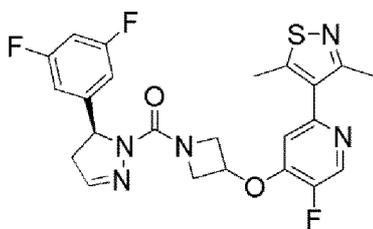
Указанное в заголовке соединение **125** получают из соединения **101-03** по методике, описанной для соединения **56**. Масса (m/z) 500,2 [$M+H$] $^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (126)



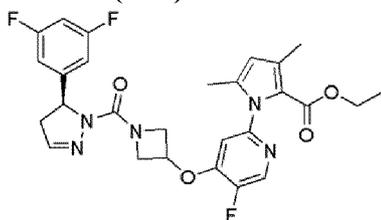
Указанное в заголовке соединение **126** получают из **29-01** с выходом 1,2% по методике, описанной для соединения **29**. Масса (m/z) 456,4 [$M+H$] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,51 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,33 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 1H), 7,03 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,97-6,90 (м, 2H), 5,30-5,21 (м, 2H), 4,59-4,51 (м, 2H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,70-2,65-2,56 (м, 1H), 2,31 (с, 3H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(3,5-диметилизотиазол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (127)



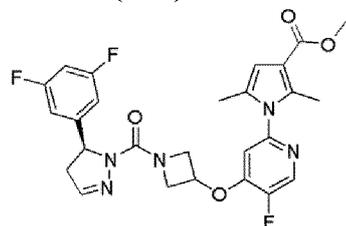
Указанное в заголовке соединение **127** получают из **29-01** с выходом 4,7% по методике, описанной для соединения **29**. Масса (m/z) 488,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,54 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,79-6,66 (м, 3H), 6,62 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,34 (дд, $J=27,8, 10,3$ Гц, 2H), 3,37 (дд, $J=18,7, 12,2$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=18,7, 6,3$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Этил **(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксилат (128)**



Указанное в заголовке соединение **128** получают из соединения **3-04** с выходом 12,0% по методике, описанной для соединения **108**. Масса (m/z) 542,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,75-6,56 (м, 4H), 6,44 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,20 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,93 (тд, $J=6,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,22 (дд, $J=25,3, 10,2$ Гц, 2H), 4,03 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,29 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,73-2,39 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

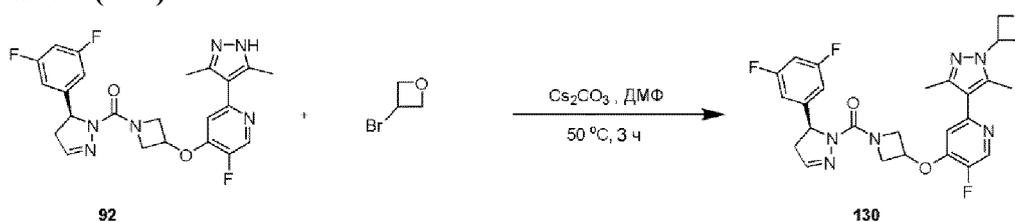
метил **(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-диметил-1H-пиррол-3-карбоксилат (129)**



Указанное в заголовке соединение **129** получают из соединения **3-04** с выходом 11,5% по методике, описанной для соединения **108**. Масса (m/z) 528,2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,78-6,51 (м, 4H), 6,45 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,20 (ддд, $J=12,2, 6,5, 3,0$ Гц, 1H), 5,00-4,84 (м, 1H), 4,59-4,40 (м, 2H), 4,33-4,13 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,30 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70-2,58 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,97 (д, $J=1,0$ Гц, 3H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-

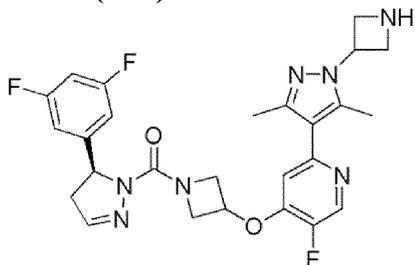
1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (130)



Соединение 92 (94 мг, 0,2 ммоль), 3-бромоксетан (55 мг, 0,4 ммоль), Cs₂CO₃ (261 мг, 0,8 ммоль) помещают в ДМФ (4 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 часов, и затем реакционную жидкость выливают в воду. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме. Очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **130** (20 мг, 19,0%) в виде белого твердого вещества.

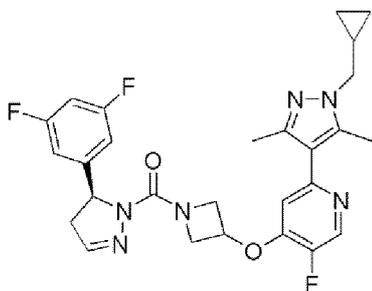
¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 6,82-6,65 (м, 4H), 6,59 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 5,40 (п, *J*=7,1 Гц, 1H), 5,25 (дт, *J*=22,5, 6,4 Гц, 3H), 5,05 (с, 1H), 4,97 (дд, *J*=7,6, 6,4 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,33 (дд, *J*=35,0, 10,4 Гц, 2H), 3,36 (ддд, *J*=18,7, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,35 (д, *J*=13,0 Гц, 6H). Масса (m/z) 527,3 [M+H]⁺.

(S)-(3-((2-(1-(азетидин-3-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (131)



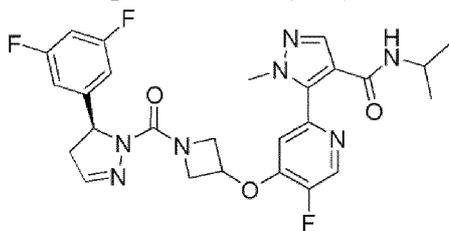
Указанное в заголовке соединение **131** получают из соединения **92** с выходом 57,1% по методике, описанной для соединения **130**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,51 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,85-6,58 (м, 5H), 5,41-5,22 (м, 2H), 5,09 (тт, *J*=6,6, 3,8 Гц, 1H), 4,74-4,21 (м, 8H), 3,36 (ддд, *J*=18,7, 12,1, 1,6 Гц, 1H), 2,70 (ддд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,40-2,21 (м, 6H). Масса (m/z) 526,3 [M+H]⁺.

(S)-(3-((2-(1-(циклопропилметил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (132)



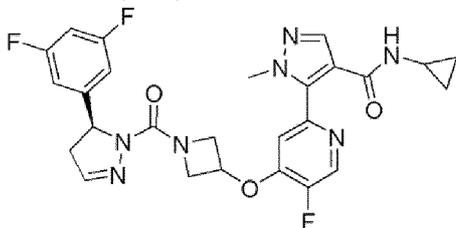
Указанное в заголовке соединение **132** получают из соединения **92** с выходом 29,5% по методике, описанной для соединения **130**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,40 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,83-6,65 (м, 4H), 6,59 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 5,04 (тд, $J=6,5$, 3,3 Гц, 1H), 4,59 (т, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=35,0$, 10,2 Гц, 2H), 3,92 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,36 (д, $J=26,0$ Гц, 6H), 1,26 (дддт, $J=8,1$, 6,4, 3,2, 1,6 Гц, 1H), 0,63-0,53 (м, 2H), 0,38 (дт, $J=6,2$, 4,8 Гц, 2H). Масса (m/z) 525,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-изопропил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (133)



Указанное в заголовке соединение **133** получают из соединения **65** с выходом 68% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,23 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,80-6,64 (м, 4H), 6,38 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,15-5,07 (м, 1H), 4,69-4,54 (м, 2H), 4,38-4,24 (м, 2H), 4,17-4,04 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,8 Гц, 1H), 1,15 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

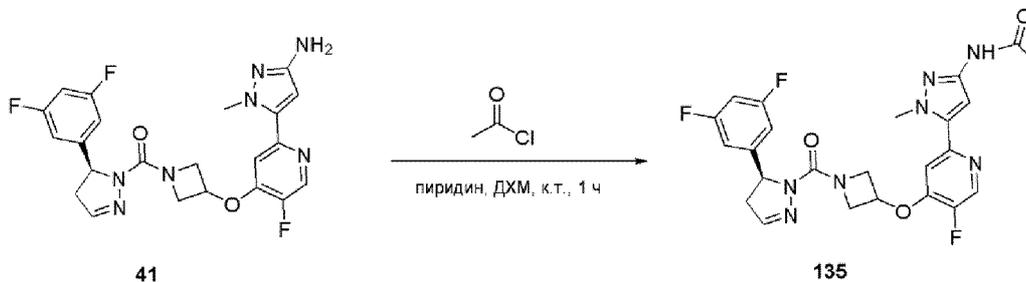
(S)-N-циклопропил-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (134)



Указанное в заголовке соединение **134** получают из соединения **65** с выходом 69% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 540,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,24 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,88-6,61 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,70-4,53 (м, 2H), 4,41-

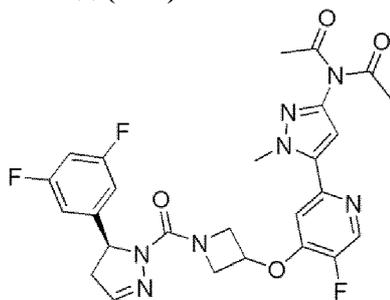
4,25 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,77 (дкв, $J=7,2, 3,5$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 0,84-0,74 (м, 2H), 0,57-0,44 (м, 2H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (135)



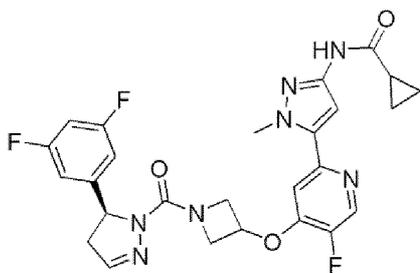
Соединение **41** (57 мг, 0,12 ммоль), ацетилхлорид и пиридин помещают в ДХМ (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют H_2O и ДХМ, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ и 1N раствором HCl . Концентрируют в вакууме и очищают на пластине силикагеля с получением указанного в заголовке соединения **135** (5 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 514,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,40 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,82-6,65 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 5,12-5,04 (м, 1H), 4,66-4,53 (м, 2H), 4,37-4,23 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,17 (с, 3H).

(S)-N-ацетил-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (136)



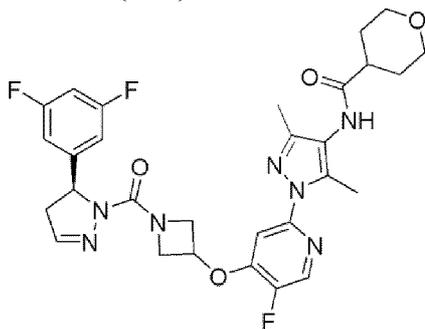
Указанное в заголовке соединение **136** получают с выходом 10% в виде белого твердого вещества из соединения **41** по методике, описанной для соединения **135**. Масса (m/z) 556,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,44 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,80 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,64 (м, 3H), 6,39 (с, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,68-4,52 (м, 2H), 4,40-4,23 (м, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,7, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,36 (с, 6H).

(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)циклопропанкарбоксамид (137)



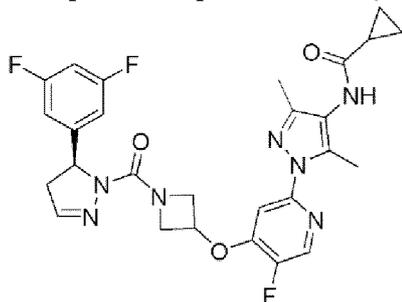
Указанное в заголовке соединение **137** получают с выходом 14% в виде белого твердого вещества из соединения **41** по методике, описанной для соединения **135**. Масса (m/z) 540,3[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,40 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,88 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,82-6,65 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,08-4,98 (м, 1H), 4,71-4,52 (м, 2H), 4,35-4,21 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 1,57-1,47(м, 1H), 1,14-1,06 (м, 2H), 0,91-0,83 (м, 2H).

(S)-N-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (138)



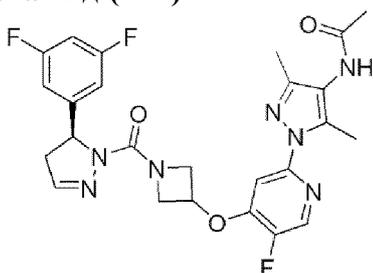
Указанное в заголовке соединение **138** получают с выходом 19,5% в виде белого твердого вещества из соединения **109** по методике, описанной для соединения **135**. Масса (m/z) 598,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,74 (м, 2H), 6,73-6,67 (м, 1H), 5,32-5,25 (м, 1H), 5,14 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,69-4,52 (м, 2H), 4,41-4,22 (м, 4H), 4,09 (дд, $J=11,0, 7,4$ Гц, 2H), 3,49 (тд, $J=11,3, 3,2$ Гц, 2H), 3,44-3,27 (м, 2H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,64-2,52 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,08-1,84 (м, 4H).

(S)-N-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)циклопропанкарбоксамид (139)



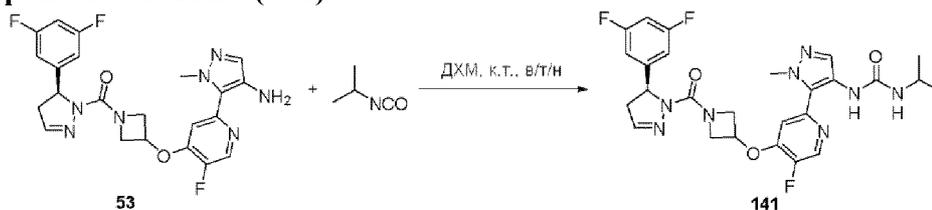
Указанное в заголовке соединение **139** получают с выходом 30% в виде белого твердого вещества из соединения **109** по методике, описанной для соединения **135**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,18 (дд, $J=10,3$, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,80-6,76 (м, 2H), 6,73-6,68 (м, 1H), 5,34-5,26 (м, 1H), 5,22-5,3 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,34 (д, $J=28,2$ Гц, 2H), 3,37 (дд, $J=18,8$, 12,3 Гц, 1H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,37-1,34 (м, 2H), 1,10 (ддд, $J=10,0$, 5,9, 3,6 Гц, 2H), 0,89 (дкв, $J=7,2$, 4,0 Гц, 2H), 0,81-0,75 (м, 1H). Масса (m/z) 554,3 [M+H] $^+$.

(S)-N-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид (140)



Указанное в заголовке соединение **140** получают с выходом 19,8% в виде белого твердого вещества из соединения **109** по методике, описанной для соединения **135**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,75 (дт, $J=6,4$, 2,1 Гц, 2H), 6,71-6,66 (м, 1H), 5,27 (ддд, $J=12,1$, 6,4, 3,2 Гц, 1H), 5,20-5,09 (м, 1H), 4,71-4,53 (с, 2H), 4,40-4,24 (м, 2H), 3,42-3,30 (м, 1H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,20 (с, 6H). Масса (m/z) 528,3 [M+H] $^+$.

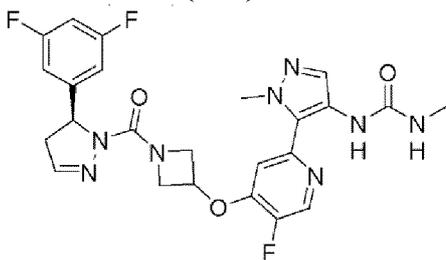
(S)-1-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-изопропилмочевина (141)



Смесь соединения **53** (50 мг, 0,11 ммоль) и 2-изоцианатопропан (18 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (5 мл) подвергают реакции под N_2 , и всю реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют. Неочищенный продукт очищают пре-ТСХ с получением требуемого продукта **141** (27 мг, 45,7%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 557,1 [M+H] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,45 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,76-6,66 (м, 3H), 5,26 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,30 (дд, $J=21,6$, 10,7 Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,36 (ддд, $J=18,7$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 1,09 (д, $J=6,5$ Гц, 6H).

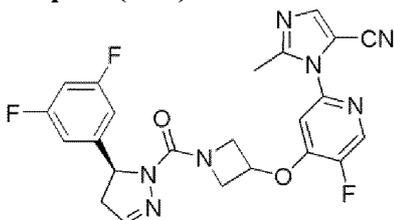
(S)-1-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-

карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилмочевина (142)



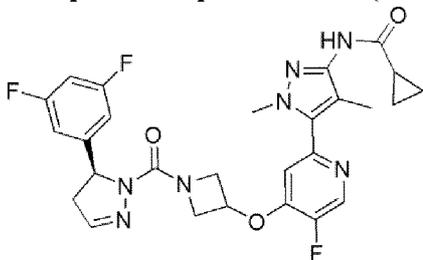
Указанное в заголовке соединение **142** получают с выходом 37,5% в виде белого твердого вещества из соединения **53** по методике, описанной для соединения **141**. Масса (m/z) 529,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,44 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,97 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,77-6,64 (м, 3H), 5,26 (дд, $J=12,1, 6,4$ Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,28 (дд, $J=21,1, 10,4$ Гц, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,35 (дд, $J=18,6, 12,2$ Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,75-2,64 (м, 1H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-метил-1H-имидазол-5-карбонитрил (143)



Указанное в заголовке соединение **143** получают с выходом 8,6% в виде белого твердого вещества из соединения **3-04** по методике, описанной для соединения **110**. Масса (m/z) 482,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,88-6,48 (м, 5H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J=18,8, 10,9$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=27,3, 10,3$ Гц, 2H), 3,37 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,54 (с, 3H).

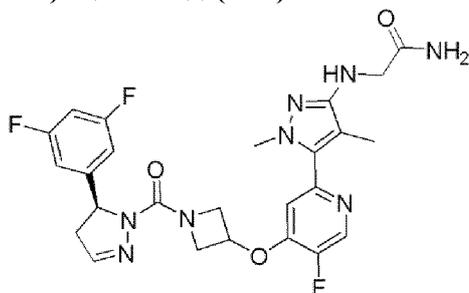
(S)-N-(5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)циклопропанкарбоксамид (144)



Указанное в заголовке соединение **144** получают с выходом 12,5% в виде коричневого твердого вещества из соединения **101** по методике, описанной для соединения **135**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,48 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,89-6,52 (м,

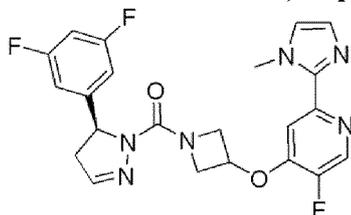
5H), 5,26 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 5,09-4,97 (м, 1H), 4,66-4,48 (м, 2H), 4,41-4,24 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,7$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 3,18-3,08 (м, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,38 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,13-1,06 (м, 2H). Масса (m/z) 554,3 $[M+H]^+$.

(S)-2-((5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)ацетамид (145)



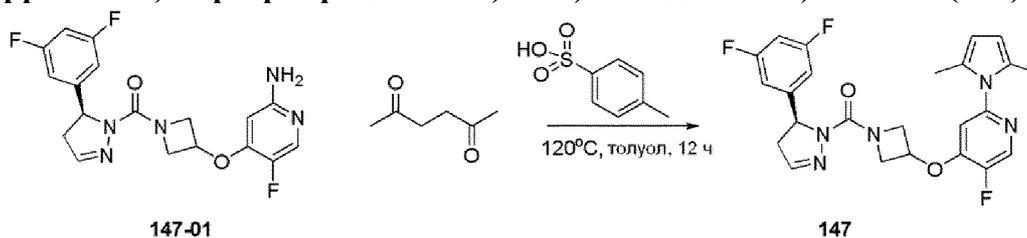
Указанное в заголовке соединение **145** получают с выходом 82,1% в виде белого твердого вещества из соединения **101** по методике, описанной для соединения **56**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,59-8,44 (м, 1H), 6,80 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,78-6,53 (м, 4H), 5,26 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 5,13-4,99 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,39-4,25 (м, 2H), 4,14-4,01 (м, 2H), 3,92-3,73 (м, 3H), 3,36 (дд, $J=18,6$, 12,2 Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,7$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,05-1,90 (м, 3H). Масса (m/z) 543,3 $[M+H]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (146)



Указанное в заголовке соединение **146** получают с выходом 34,5% в виде белого твердого вещества из соединения **3-02** по методике, описанной для соединения **30**. Масса (m/z) 457,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,82-6,60 (м, 4H), 5,32-5,25 (м, 1H), 5,21-5,10 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,29 (т, $J=12,3$ Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,34 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,68 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (147)

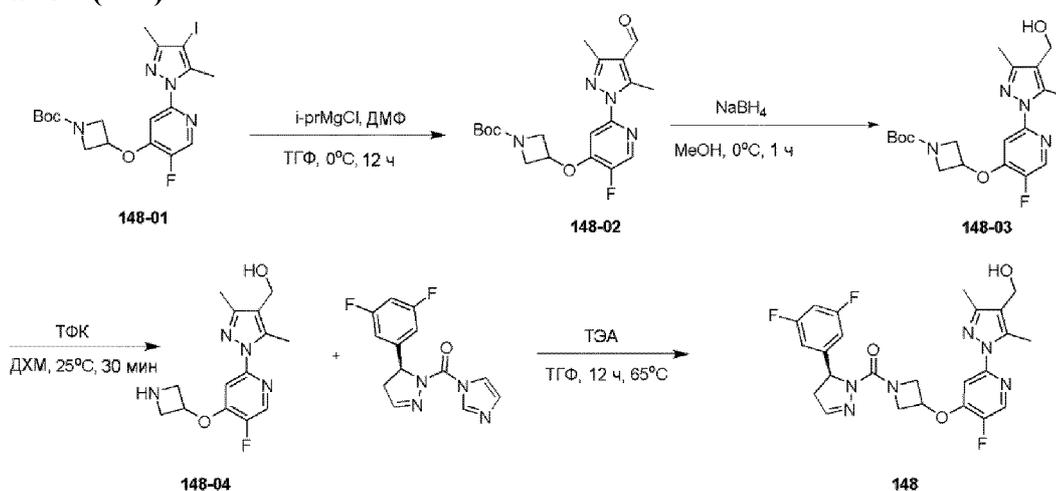


147-01

147

Соединение **147-01** (100 мг, 0,25 ммоль) растворяют в 3 мл толуола, гексан-2,5-диона (115 мг, 1 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (20 мг, 0,025 ммоль) и смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Концентрируют и очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **147** (50 мг, 48,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,37 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,82 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,78 (дд, *J*=4,8, 3,3 Гц, 2H), 6,76-6,69 (м, 1H), 6,54 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,29 (дд, *J*=12,2, 6,5 Гц, 1H), 5,03 (тд, *J*=6,4, 3,2 Гц, 1H), 4,66-4,53 (м, 2H), 4,33 (дд, *J*=23,3, 10,4 Гц, 2H), 3,39 (ддд, *J*=18,7, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,74 (ддд, *J*=18,7, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,13 (с, 6H). Масса (m/z) 470,3 [M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-гидроксиметил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (148)

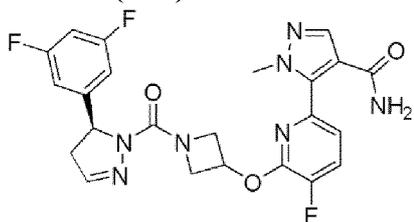


Стадия 1: соединение **148-01** (500 мг, 1,02 ммоль) растворяют в ТГФ (10 мл), добавляют *i*-PrMgCl (250 мкл, 2М, 2,52 ммоль) при 0°C, перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют ДМФ (1 мл), и реакцию смесь перемешивают при к.т. в течение 12 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением соединения **148-02** (96 мг, 25,1%). МС (m/z) 391,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: соединение **148-02** (96 мг, 0,25 ммоль), растворяют в MeOH (2 мл) и добавляют NaBH₄ (20 мг, 0,51 ммоль), перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением соединения **148-03** (76 мг, 79,1%). МС (m/z) 393,3 [M+H]⁺.

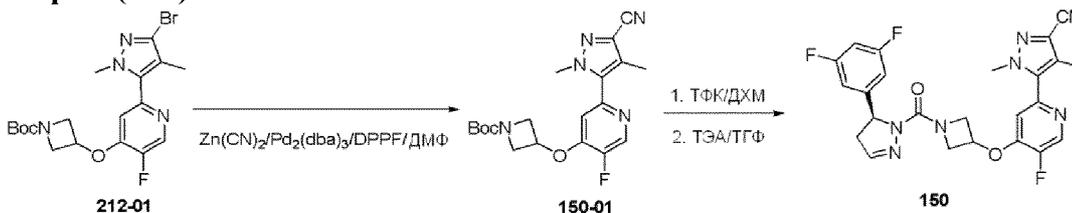
Указанное в заголовке соединение **148** получают с выходом 10,2% в виде белого твердого вещества из соединения **148-03** по методике, описанной для соединения **1-03**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,16 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J*=6,2, 2,6 Гц, 1H), 6,80-6,66 (м, 4H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,21-5,12 (м, 1H), 4,670-4,56 (м, 2H), 4,54 (м, 2H), 4,31 (дд, *J*=30,7, 10,2 Гц, 3H), 3,35 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). Масса (m/z) 501,2 [M+H]⁺.

(S)-5-(6-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (149)



Указанное в заголовке соединение **149** получают с выходом 82% в виде бледно-зеленого твердого вещества из соединения **111** по методике, описанной для соединения **66**. Масса (m/z) 500,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,86 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=8,1, 3,0$ Гц, 1H), 6,81-6,72 (м, 3H), 6,71-6,64 (м, 1H), 5,44-5,34 (м, 1H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 4,67-4,47 (м, 2H), 4,38-4,20 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,34 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H).

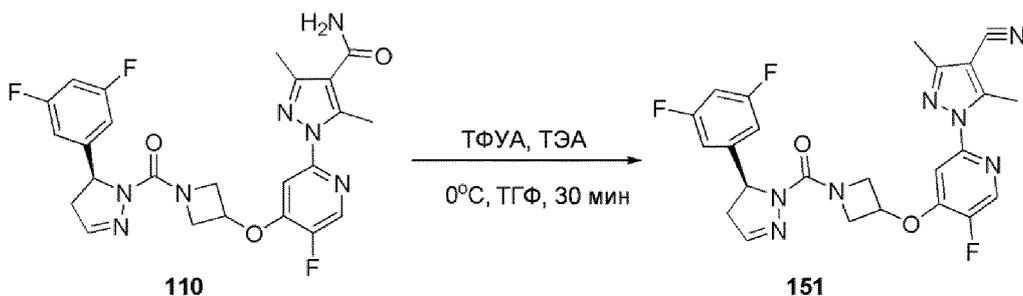
(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-карбонитрил (150)



Стадия1: Соединение **212-01** (500 мг, 1,14 ммоль), $Zn(CN)_2$ (147 мг, 1,25 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (104 мг, 0,11 ммоль), DPPF (61 мг, 0,11 ммоль) и Zn (19 мг, 0,29 ммоль) растворяют в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивают при 140°C в течение 4 ч в атмосфере $N_2(g)$. Концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=2/1) с получением соединения **150-01** (280 мг, 63,6%) в виде желтого масла. Масса (m/z) 388,2 $[M+H]^+$.

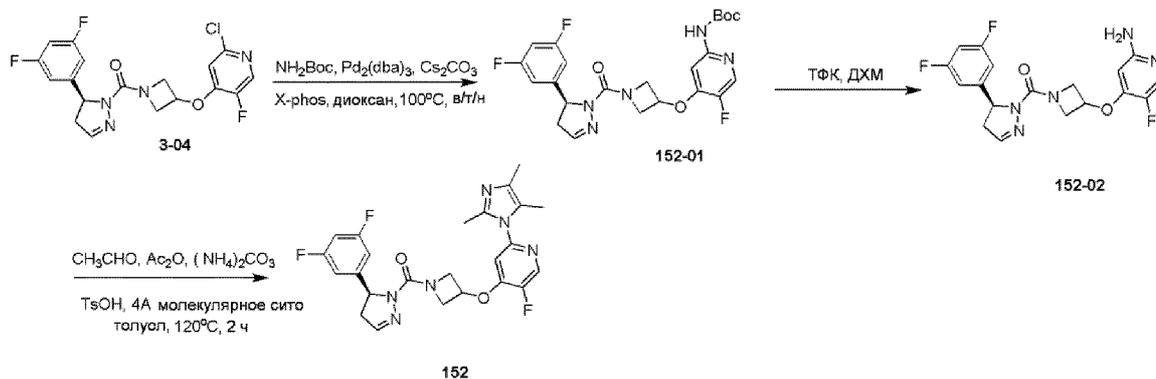
Указанное в заголовке соединение **150** получают с выходом 96,2% в виде белого твердого вещества из соединения **150-01** по методике, описанной для соединения **1-03**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,51 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,81 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,58 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,14-5,04 (м, 1H), 4,68-4,51 (м, 2H), 4,33 (дд, $J=30,0, 10,5$ Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,37 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,72 (ддд, $J=18,7, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,23 (с, 3H). Масса (m/z) 496,3 $[M+H]^+$.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбонитрил (151)



Соединение **110** (20 мг, 0,04 ммоль) растворяют в 1 мл ТГФ, ТЭА (0,1 мл), ТФА (0,1 мл) добавляют при 0°C, смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, гасят льдом-водой. Концентрируют и очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **151** (8 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,42-8,12 (м, 1H), 7,78-7,47 (м, 1H), 6,94-6,60 (м, 4H), 5,38-5,11 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,28 (дд, $J=29,6, 10,6$ Гц, 2H), 3,53-3,30 (м, 1H), 3,27-2,90 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). Масса (m/z) 496,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(2,4,5-триметил-1H-имидазол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (152)



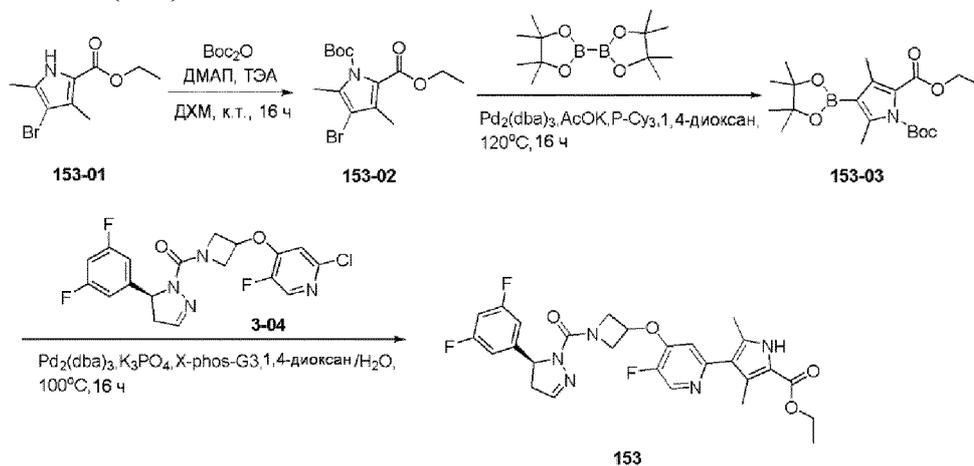
Стадия 1: соединение **3-04** (960 мг, 2,3 ммоль), NH_2Boc (1,08 г, 9,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (214 мг, 0,23 ммоль), Cs_2CO_3 (2,3 г, 7,02 ммоль) и X-phos (111 мг, 0,23 ммоль) помещают в диоксан (10 мл). Смесь перемешивают 100°C в течение ночи под N_2 , смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (ПЭ:ЭА=1:2) с получением указанного в заголовке соединения **152-01** (500 мг, 43%). Масса (m/z) 492,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Стадия 2: соединение **152-01** (1,3 г, 2,60 ммоль) растворяют в 15 мл ДХМ, добавляют трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 13,1 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрируют с получением желаемого продукта **152-02**, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Масса (m/z) 392,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: соединение **152-02** (50 мг, 0,13 ммоль), CH_3CHO (5,6 мг, 0,13 ммоль), Ac_2O (50 мг, 0,13 ммоль) и *p*-толуолсульфоновая кислота (2 мг, 0,012 ммоль) (связанная с 4A молекулярным ситом) в толуоле. Смесь перемешивают 120°C в течение 2 ч под N_2 и концентрируют. Очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в

заголовке соединения **152** (10 мг, 16%). Масса (m/z) 485,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94-6,68 (м, 2H), 5,36-5,13 (м, 2H), 4,54 (с, 1H), 4,09 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,42-3,29 (м, 1H), 2,65 (дд, $J=18,6, 6,3$ Гц, 1H), 2,45 (с, 6H), 1,99 (с, 3H).

Этил (S)-4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксилат (153)

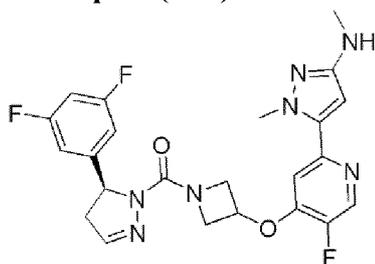


Стадия 1: Соединение **153-01** (3 г, 12,195 ммоль), Boc_2O (3,19 г, 14,616 ммоль), ДМАП (0,297 г, 2,43 ммоль) и ТЭА (1 мл) растворяют в 30 мл ДХМ. Перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают досуха и очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=10/1) с получением соединения **153-02** (4,2 г, 99,5%) в виде бесцветного масла. Масса (m/z) 347,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Соединение **153-02** (212 мг, 0,613 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56 мг, 0,061 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (466,8 мг, 1,838 ммоль), AcOK (172,4 мг, 1,838 ммоль) и P-Cu₃ (34,3 мг, 0,123 ммоль) смешивают в 4 мл 1,4-диоксана. Перемешивают при 120°C в течение 16 ч под N_2 . Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=5/1) с получением соединения **153-03** (110 мг, 45,7%) в виде светло-желтого масла. Масса (m/z) 394,3 $[M+H]^+$.

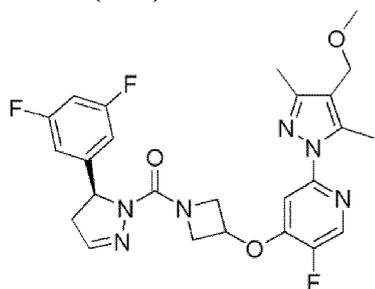
Стадия 3: Соединение **3-04** (100 мг, 0,244 ммоль), соединение **153-03** (110 мг, 0,28 ммоль), X-Phos-G₃ (20,6 мг, 0,024 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22,3 мг, 0,023 ммоль), K_3PO_4 (517 мг, 2,439 ммоль) помещают в 5 мл 1,4-диоксана/ H_2O (об./об.=4/1). Смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч под N_2 . Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1/2) с получением 8 мг в виде белого твердого вещества, Выход: 5,24%. Масса (m/z) 542,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (шс, 1H), 8,42 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,77-6,73 (м, 2H), 6,72-6,66 (м, 1H), 6,56 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,0, 6,4$ Гц, 1H), 5,07-4,99 (м, 1H), 4,63-4,51 (м, 2H), 4,40-4,23 (м, 4H), 3,36 (ддд, $J=18,4, 12,0, 1,6$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,4, 6,4, 1,6$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

(S)-3-фтор-5-(1-(3-((5-фтор-2-(1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-

ил)бензонитрил (154)

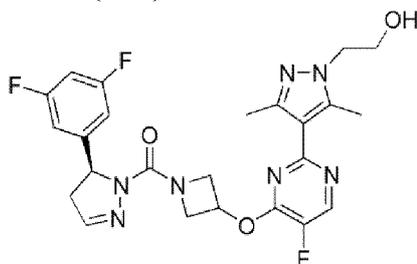
Указанное в заголовке соединение **154** получают с выходом 8% в виде белого твердого вещества из соединения **41** по методике, описанной для соединения **56**. Масса (m/z) 486,3[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,47 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,94 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,78-6,67 (м, 3H), 5,74 (с, 1H), 5,29 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,18-5,09 (м, 1H), 4,62 (с, 3H), 4,33 (дд, *J*=32,4, 10,5 Гц, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,44-3,31 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,73 (ддд, *J*=18,7, 6,3, 1,8 Гц, 1H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(4-метоксиметил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (155)



Указанное в заголовке соединение **155** получают с выходом 40% в виде белого твердого вещества из соединения **148** по методике, описанной для соединения **50**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,90 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,62-6,37 (м, 4H), 5,05-4,87 (м, 2H), 4,50-4,23(м, 2H), 4,10-3,88 (м, 4H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,44 (д, *J*=18,9 Гц, 1H), 2,31 (м, 3H). Масса (m/z) 515,3 [M+H]⁺.

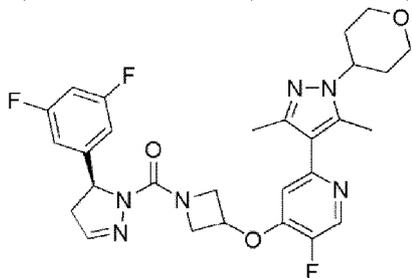
(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(1-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (156)



Указанное в заголовке соединение **156** получают с выходом 8,7% в виде белого твердого вещества из соединения **91** по методике, описанной для соединения **86**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,30 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,76-6,58 (м, 4H), 5,50-5,41 (м,

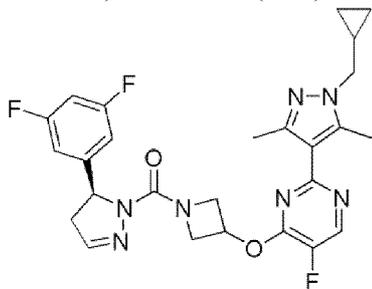
1H), 5,21 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,25 (дд, $J=34,6$, 10,7 Гц, 2H), 4,12 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,34-3,22 (м, 1H), 2,63 (ддд, $J=18,7$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,47 (с, 3H). Масса (m/z) 516,3 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (157)



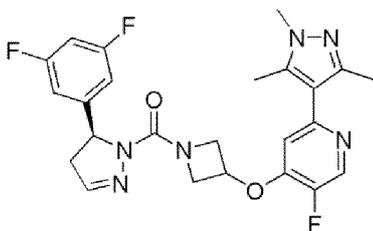
Указанное в заголовке соединение **157** получают с выходом 21,6% в виде белого твердого вещества из соединения **92** по методике, описанной для соединения **86**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,78 (с, 1H), 6,83 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,80-6,64 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,3 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,37 (дд, $J=34,8$, 10,1 Гц, 2H), 4,28-4,19 (м, 1H), 4,14 (дд, $J=11,7$, 4,3 Гц, 2H), 3,54 (т, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,45-3,33 (м, 1H), 2,79-2,69 (м, 1H), 2,34 (д, $J=30,9$ Гц, 8H), 1,85 (д, $J=12,9$ Гц, 2H). Масса (m/z) 555,4 $[M+H]^+$.

(S)-(3-((2-(1-(циклопропилметил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (158)



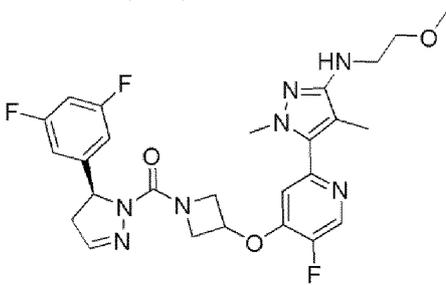
Указанное в заголовке соединение **158** получают с выходом 24,7% в виде белого твердого вещества из соединения **91** по методике, описанной для соединения **86**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,36 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,83-6,65 (м, 4H), 5,53 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,33 (д, $J=27,3$ Гц, 2H), 3,98 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,35 (дд, $J=18,6$, 12,1 Гц, 1H), 2,77-2,49 (м, 7H), 1,26 (с, 1H), 0,58 (дд, $J=7,7$, 5,2 Гц, 2H), 0,41 (т, $J=5,0$ Гц, 2H). Масса (m/z) 526,3 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (159)



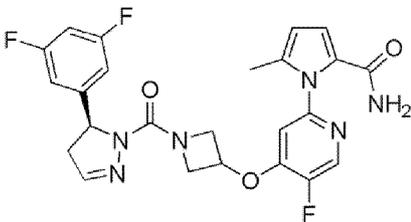
Указанное в заголовке соединение **159** получают с выходом 30,5% в виде белого твердого вещества из соединения **3-04** по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,40 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,81-6,65 (м, 4H), 6,57 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 5,04 (ддд, $J=7,8, 6,4, 3,9$ Гц, 1H), 4,58 (т, $J=10,0$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=35,2, 10,2$ Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,35 (д, $J=22,7$ Гц, 6H). Масса (m/z) 485,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(3-((2-метоксиэтил)амино)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (160)



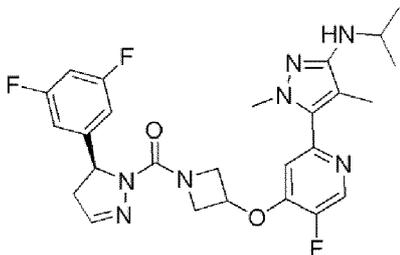
Указанное в заголовке соединение **160** получают с выходом 36,8% в виде белого твердого вещества из соединения **101-03** по методике, описанной для соединения **56**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,54 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,91-6,60 (м, 5H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,71-4,54 (м, 2H), 4,33 (дд, $J=23,8, 10,5$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,62 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,55 (т, $J=4,7$ Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,39-3,31 (м, 1H), 2,72 (дд, $J=18,6, 6,2$ Гц, 1H), 1,95 (с, 3H). Масса (m/z) 544,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (161)



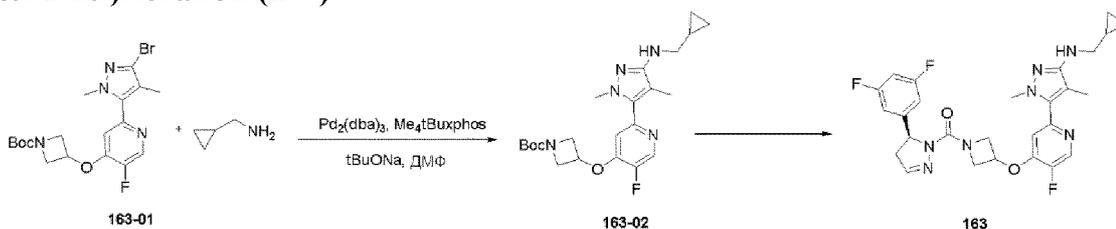
Указанное в заголовке соединение **161** получают с 19,2% выход по методике, описанной для соединения **66-02**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,30 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,77-6,65 (м, 3H), 6,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,33-5,21 (м, 1H), 5,08-5,00 (м, 1H), 4,62-4,49 (м, 2H), 4,42-4,19 (м, 2H), 3,41-3,30 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 1H), 2,08 (с, 3H). Масса (m/z) 499,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-(изопропиламино)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (162)



Указанное в заголовке соединение **162** получают с выходом 42,8% в виде белого твердого вещества из соединения **101-03** по методике, описанной для соединения **56**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,52 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,81 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,78-6,55 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,14-5,02 (м, 1H), 4,71-4,52 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=21,1, 10,1$ Гц, 2H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,44-3,28 (м, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,43-1,18 (м, 6H). Масса (m/z) 528,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

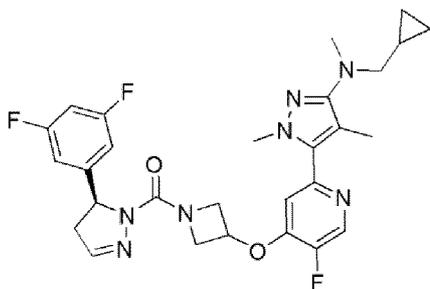
(S)-(3-((2-(3-((циклопропилметил)амино)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (163)



Стадия 1: Соединение **163-01** (150 мг, 0,34 ммоль), циклопропилметанамин (48,4 мг, 0,68 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 мг, 0,03 ммоль), $\text{Me}_4\text{tBuPhos}$ (16 мг, 0,03 ммоль) и NaOtBu (65 мг, 0,68 ммоль) растворяют в ДМФ (3 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Концентрируют и очищают преп-ТСХ с получением соединения **163-02** (70 мг, 42,2%) в виде желтого масла.

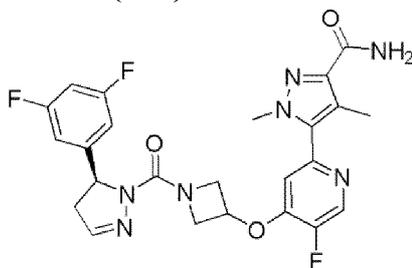
Указанное в заголовке соединение **163** получают с выходом 42,1% в виде белого твердого вещества из соединения **163-02** по методике, описанной для соединения **1-03**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,48 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,80 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,57 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 5,09-5,01 (м, 1H), 4,67-4,51 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=31,8, 10,5$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,18-1,09 (м, 1H), 0,58-0,49 (м, 2H), 0,29-0,20 (м, 2H). Масса (m/z) 539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(3-((2-(3-((циклопропилметил)(метил)амино)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (164)



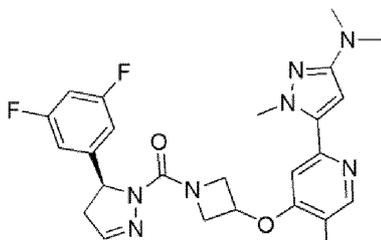
Указанное в заголовке соединение **164** получают с выходом 16,7% в виде белого твердого вещества из соединения **163** по методике, описанной для соединения **56**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,51 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,69 (д, $J=25,6$ Гц, 4H), 5,30 (с, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,63 (д, $J=25,8$ Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,39 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,05 (с, 1H), 0,62 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 0,35 (с, 2H). Масса (m/z) 554,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-карбоксамид (165)



Указанное в заголовке соединение **165** получают с выходом 96,1% в виде белого твердого вещества из соединения **150** по методике, описанной для соединения **66**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,51 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,87-6,78 (м, 2H), 6,78-6,55 (м, 4H), 5,46 (с, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,11-5,04 (м, 1H), 4,60 (дд, $J=19,7, 10,9$ Гц, 2H), 4,33 (дд, $J=25,1, 10,3$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H). Масса (m/z) 514,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

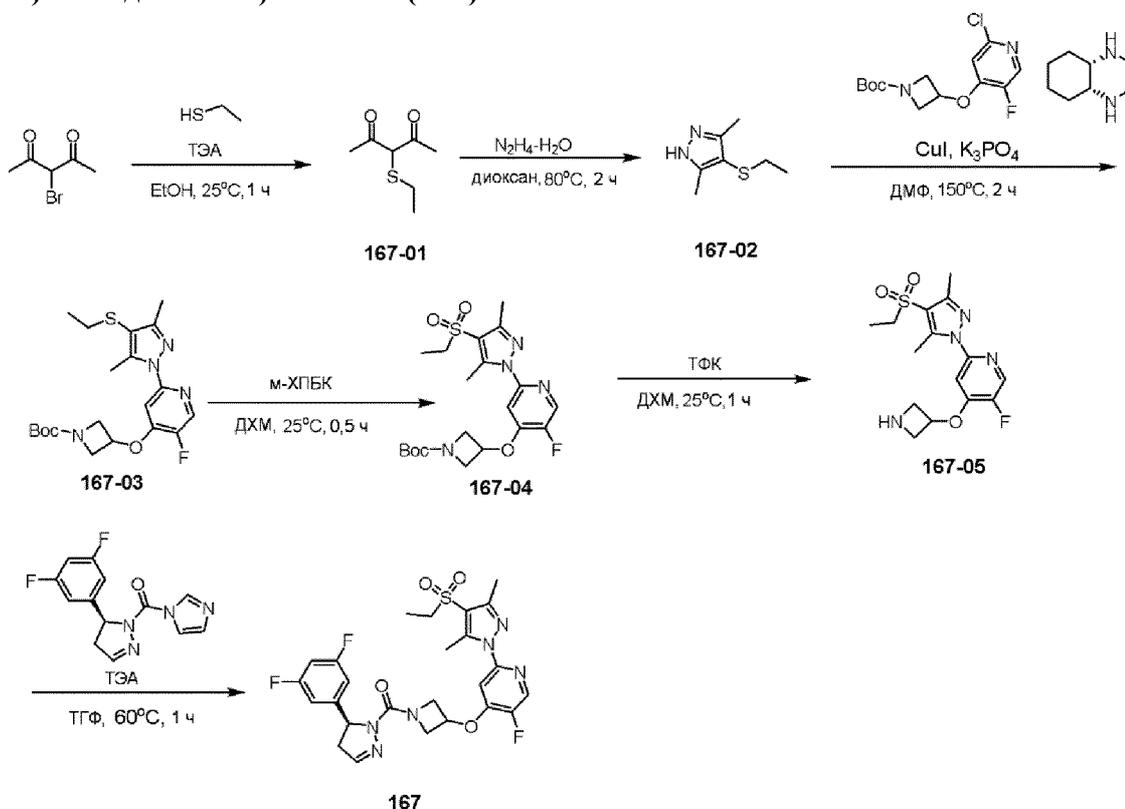
(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((2-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (166)



Указанное в заголовке соединение **166** получают с выходом 48% в виде белого твердого вещества из соединения **41** по методике, описанной для соединения **56**. Масса (m/z) 500,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (301 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46-8,39 (м, 1H), 6,90-6,62 (м, 5H), 5,95 (с, 1H), 5,28 (дд, $J=12,3, 6,4$ Гц, 1H), 5,15-5,04 (м, 1H), 4,69-4,53 (м, 2H), 4,41-

4,22 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,45-3,29 (м, 1H), 2,98 (с, 6H), 2,79-2,64 (м, 1H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(4-этилсульфонил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (167)



Стадия 1: 3-бромпентан-2,4-дион (1,0 г, 5,65 ммоль), этантиол (700 мг, 11,29 ммоль), ТЭА (1,1 г, 1,89 ммоль) в EtOH (10 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрируют в вакууме с получением соединения **167-01** (1,5 г) в виде желтого масла и используют в реакции на следующей стадии без очистки. МС (m/z) 161,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Соединение **167-01** (1,5 г, неочищенное), N₂H₄·H₂O (5 мл) помещают в диоксан (10 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает соединение **167-02** (100 мг) в виде желтого масла. МС (m/z) 157,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: Соединение **167-02** (100 мг, 0,64 ммоль), трет-бутил 3-((2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат (386 мг, 1,27 ммоль), (1R,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (273 мг, 1,92 ммоль), CuI (365 мг, 1,92 ммоль) и K₃PO₄ (407 мг, 1,92 ммоль) помещают в ДМФ (10 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 150°C в течение 2 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает соединение **167-03** (200 мг) в виде желтого масла. МС (m/z) 423,5 [M+H]⁺.

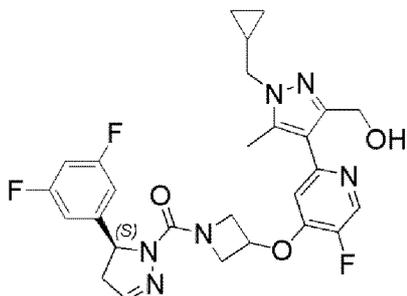
Стадия 4: Соединение **167-03** (200 мг, 0,47 ммоль), м-ХПБК (200 мг, 1,16 ммоль)

помещают в ДХМ (10 мл) под N_2 и всю реакционную смесь перемешивают при $25^\circ C$ в течение 0,5 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме с получением соединения **167-04** (300 мг, неочищенное) в виде желтого масла и используют в реакции на следующей стадии без очистки. МС (m/z) 455,5 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Соединение **167-04** (300 мг, неочищенное), ТФК (2 мл) растворяют в ДХМ (5 мл) и перемешивают при $25^\circ C$ в течение 1 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением соединения **167-05** (400 мг, неочищенное) в виде желтого масла и используют в реакции на следующей стадии без очистки. МС (m/z): 355,4 $[M+H]^+$.

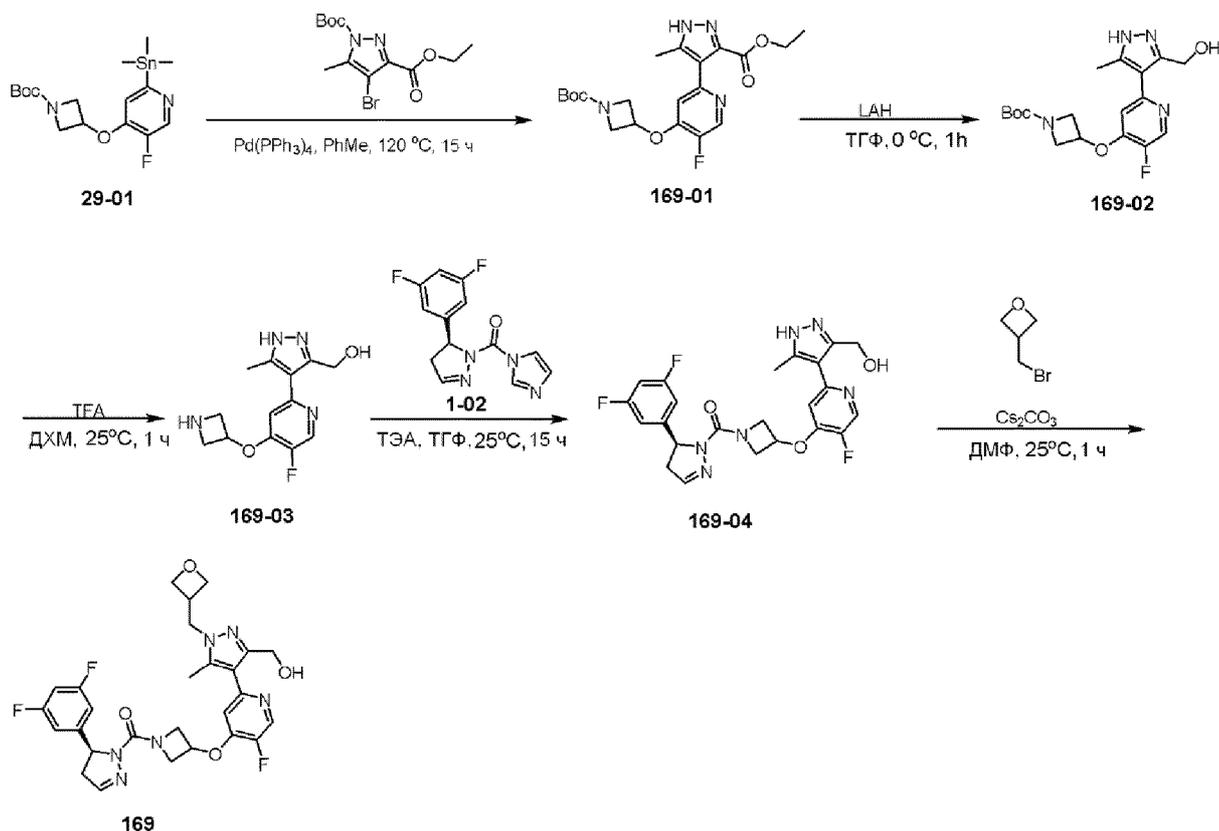
Стадия 6: Соединение **167-05** (400 мг, неочищенное), (S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1H-имидазол-1-ил)метанон (80 мг, 0,28 ммоль) и ТЭА (3 мл) помещают в ТГФ (5 мл) под N_2 и всю реакционную смесь перемешивают при $60^\circ C$ в течение 1 часа. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает соединение **167** (2,0 мг, 1,2%) в виде серого твердого вещества. Масса (m/z): 563,5 $[M+H]^+$

(S)-(3-((2-(1-(циклопропилметил)-3-(гидроксиметил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (168)



Указанное в заголовке соединение **168** получают из **169-04** с выходом 2,0% по методике, описанной для соединения **169**. Масса (m/z): 541,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,10 (тт, $J=9,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 5,23 (м, 2H), 4,59-4,50 (м, 2H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,11-4,05 (м, 2H), 3,94 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,39 (дд, $J=18,8, 12,0$ Гц, 1H), 2,74-2,54 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H), 0,56-0,45 (м, 2H), 0,42-0,32 (м, 2H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)-5-метил-1-(оксетан-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (169)



Стадия 1: Соединение **29-01** (7,0 г, неочищенный), 1-(трет-бутил) 3-этил 4-бром-5-метил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (5,0 г, 15,06 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,70 г, 1,47 ммоль) в PhMe (50 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 15 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает **169-01** (1,0 г) в виде желтого твердого вещества. МС (m/z): 421,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: **169-01** (600 мг, 1,42 ммоль), ЛАН (7,0 мл, 1 моль/л, 5,00 ммоль) в ТГФ (5 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает **169-02** (300 мг) в виде желтого масла. МС (m/z): 379,4 [M+H]⁺.

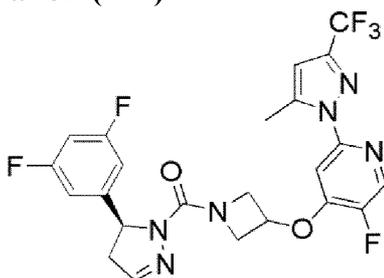
Стадия 3: **169-02** (300 мг, 0,79 ммоль), ТФК (3 мл) в ДХМ (6 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрируют в вакууме и используют в реакции на следующей стадии без очистки. МС (m/z): 279,4 [M+H]⁺.

Стадия 4: **169-03** (500 мг, неочищенный), **1-02** (400 мг, 1,45 ммоль) и ТЭА (1 мл) в ТГФ (5 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 15 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением **169-04** (200 мг) в виде желтого масла. МС (m/z): 487,4 [M+H]⁺.

Стадия 5: **169-04** (70 мг, 0,14 ммоль), Cs₂CO₃ (100 мг, 0,30 ммоль) и 3-(бромметил)оксетан (50 мг, 0,33 ммоль) растворяют в ДМФ (5 мл) и перемешивают

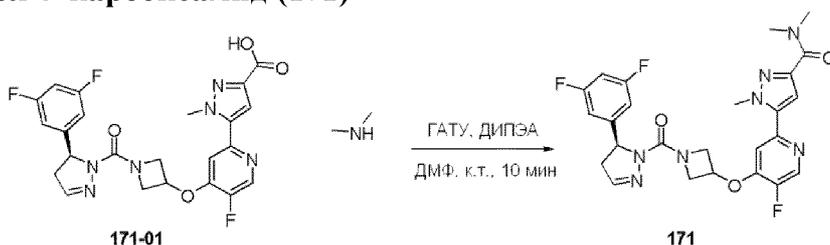
при 25°C в течение 1 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает **169** (1,7 мг, 2,0%) в виде желтого масла. МС (m/z): 557,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 7,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,94-6,87 (м, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,29-5,20 (м, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,73-4,31 (м, 6H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,63 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,49-3,33 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (170)



Указанное в заголовке соединение **170** получают из **3-04** с выходом 4,0% по методике, описанной для соединения **102**. Масса (m/z): 525,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,10 (тт, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,35 (дд, J=6,4, 3,2 Гц, 1H), 5,24 (дд, J=12,0, 6,4 Гц, 1H), 4,55-4,50 (м, 2H), 4,12-4,07 (м, 2H), 3,48-3,35 (м, 1H), 2,74-2,57 (м, 1H), 2,54 (д, J=0,8 Гц, 3H).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N,N,1-триметил-1H-пиразол-3-карбоксамид (171)

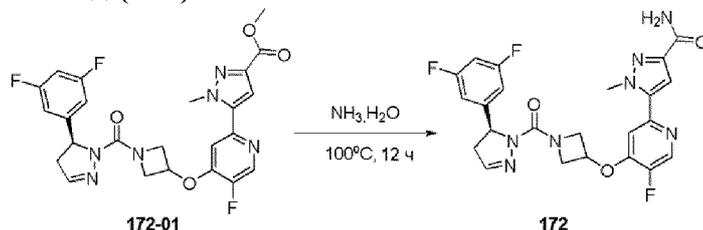


Соединение **171-01** получают с выходом 34,0% по методике, описанной для соединения **2**.

Соединение **171-01** (100 мг, 0,2 ммоль), диметиламин (16 мг, 0,40 ммоль), ДИПЭА (100 мг), ГАТУ (188 мг, 0,5 ммоль) растворяют в ДМФ (5 мл) и перемешивают при 25°C в течение 10 мин. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **171** (20 мг, 19,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,45 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,98-6,90 (м, 2H), 6,86-6,68 (м, 4H), 5,30 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,72-4,54 (м,

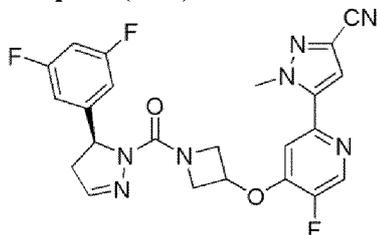
3H), 4,46-4,25(м,2H), 4,21 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 3,41-3,32 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,73 (дд, $J=18,7, 6,5$ Гц, 1H). Масса (m/z) 528,3 ($M+H^+$).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (172)



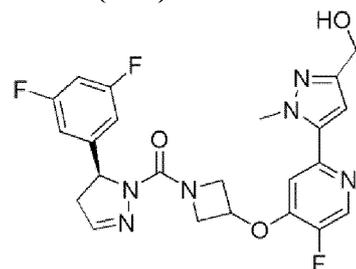
Соединение **172-01** (200 мг, 0,4 ммоль), NH_3 в MeOH (2 мл) перемешивают при $100^\circ C$ в течение 12 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **172** (34 мг, 16,9%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,36 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,84-6,62 (м, 5H), 5,21 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,05-4,05 (м, 1H), 4,63-4,43 (м, 2H), 4,29-4,20 (м, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,30 (дд, $J=18,6, 12,2$ Гц, 1H), 2,65 (дд, $J=18,7, 6,3$ Гц, 1H). Масса (m/z) 500,2 [$M+H$] $^+$.

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил (173)



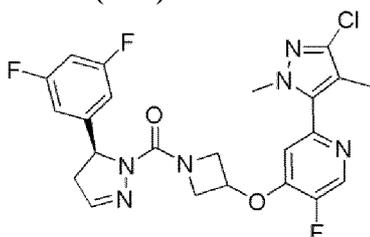
Указанное в заголовке соединение **173** получают из **3-04** с выходом 16,2% по методике, описанной для соединения **3**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,94-6,66 (м, 6H), 5,29 (дд, $J=12,0, 6,2$ Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,68-4,56 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=26,8, 10,6$ Гц, 2H), 4,21 (д, $J=3,6$ Гц, 3H), 3,45-3,33 (м, 1H), 2,72 (дд, $J=18,6, 6,4$ Гц, 1H). Масса (m/z) 482,7 [$M+H$] $^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (174)



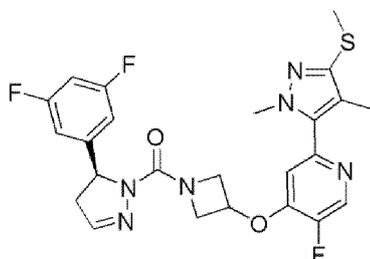
Указанное в заголовке соединение **174** получают из **3-04** с выходом 10,2% по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (301 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,99-6,47 (м, 6H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,16-5,02 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,44-4,25 (м, 2H), 4,19 (с, 3H), 3,37 (дд, $J=18,8, 12,2$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=18,2, 6,3$ Гц, 1H). Масса (m/z) 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(3-((2-(3-хлор-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (175)



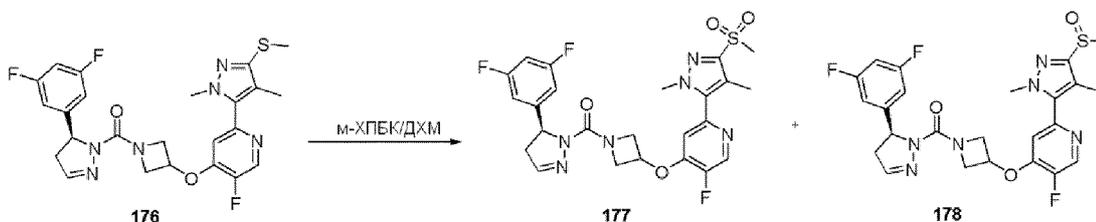
Указанное в заголовке соединение **175** получают из **3-02** с выходом 47,2% по методике, описанной для соединения **101-02**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,49 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,80 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,78-6,57 (м, 4H), 5,26 (дд, $J=12,1, 6,4$ Гц, 1H), 5,06 (тд, $J=6,4, 3,2$ Гц, 1H), 4,58 (дт, $J=16,3, 8,6$ Гц, 2H), 4,41-4,22 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,8$ Гц, 1H), 2,05 (с, 3H). Масса (m/z): 505,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,4-диметил-3-(метилтио)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (176)



Указанное в заголовке соединение **176** получают по методике, описанной для соединения **163**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,52 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,79-6,64 (м, 4H), 5,31-5,25 (м, 1H), 5,07 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,34 (дд, $J=29,7, 10,6$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,43-3,31 (м, 1H), 2,76-2,70 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). Масса (m/z): 517,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,4-диметил-3-(метилсульфонил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (177) и (5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,4-диметил-3-(метилсульфинил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (178)

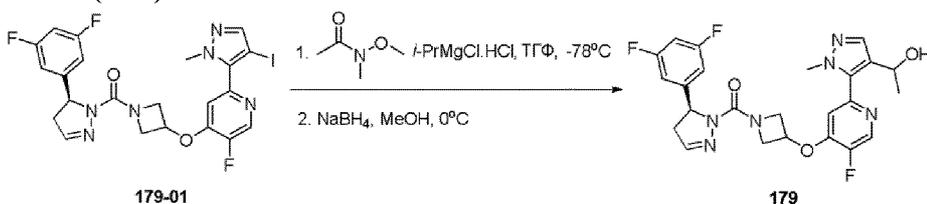


Соединение **176** (20 мг, 0,04 ммоль) и м-ХПБК (3,3 мг, 0,02 ммоль) растворяют в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивают при к.т. в течение 90 мин. Концентрируют и очищают преп-ТСХ с получением соединения **177** (10 мг) и соединения **178** (0,7 мг) в виде белого твердого вещества.

Соединение **177**: ^1H ЯМР (301 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,53 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,85-6,64 (м, 3H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,13-5,03 (м, 1H), 4,70-5,51 (м, 2H), 4,40-4,19 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,37 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,72 (ддд, $J=18,8$, 6,6, 1,8 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H). Масса (m/z): 548,3[M+H]⁺

Соединение **178**: Масса (m/z): 533,3[M+H]⁺

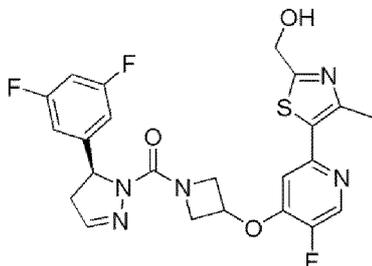
((S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(4-(1-гидроксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (179)



К раствору соединения **179-01** (100 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют раствор комплекса хлорида изопротилмагния и хлорида лития (0,15 мл, 0,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем охлаждают до -78°C и добавляют N-метокси-N-метилацетамид (53 мг, 0,51 ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем удаляют холодную баню и нагревают до температуры окружающей среды. Раствор разбавляют EtOAc и гасят добавлением 1N HCl. Слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, и концентрируют. Неочищенный остаток берут в MeOH и охлаждают до 0°C, затем добавляют NaBH₄ (19 мг, 0,51 ммоль). Реакцию перемешивают при нагревании до температуры окружающей среды и гасят, когда ЖХМС показывает исчезновение исходного материала. Этот раствор затем разбавляют 1N HCl и EtOAc. Слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, и концентрируют. Неочищенный продукт очищают пре-ВЭЖХ с получением требуемого продукта **179** (6 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 501,3 [M+H]⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,88 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,76-6,68 (м,

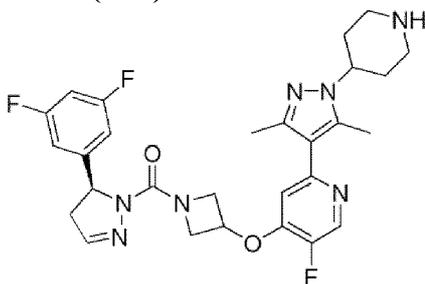
3H), 6,51 (с, 1H), 5,31 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,19-5,04 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,45-4,26 (м, 2H), 4,19 (с, 3H), 3,98 (дт, $J=27,4, 6,0$ Гц, 1H), 3,02-2,93 (м, 3H), 1,29 (дд, $J=6,2, 4,2$ Гц, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(2-гидроксиметил)-4-метилтиазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (180)



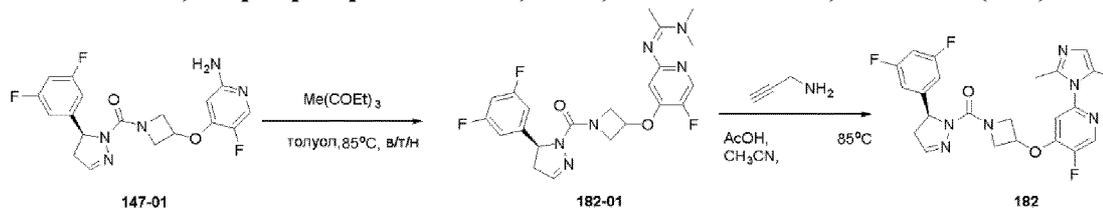
Указанное в заголовке соединение **180** получают из **3-04** с выходом 28% по методике, описанной для соединения **2**. Масса (m/z) 504,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,39 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,01-6,55 (м, 5H), 5,27 (дд, $J=12,1, 6,1$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,34 (д, $J=27,3$ Гц, 2H), 3,37 (дд, $J=18,4, 11,8$ Гц, 1H), 2,74 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,66 (д, $J=9,9$ Гц, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (181)



Указанное в заголовке соединение **181** получают из **92** с выходом 23,6% по методике, описанной для соединения **86**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 9,69 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 6,86-6,64 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,1, 6,3$ Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,37 (д, $J=31,5$ Гц, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,38 (дд, $J=18,6, 12,2$ Гц, 1H), 3,21 (с, 2H), 2,73 (дд, $J=18,7, 6,3$ Гц, 1H), 2,30 (д, $J=31,0$ Гц, 8H). Масса (m/z) 554,4 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(2,5-диметил-1H-имидазол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (182)

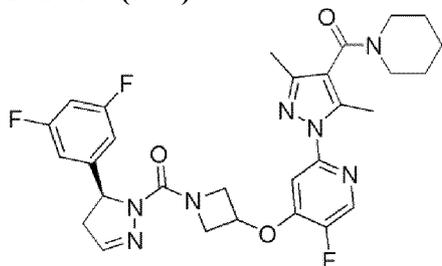


Стадия 1: Соединение **147-01** (100 мг, 0,26 ммоль) и *N,N*-диметилацетамид диметилацеталь (170 мг, 1,28 ммоль) смешивают в толуоле, и реакционную смесь

нагревают до 85°C при перемешивании и хранят при этой температуре в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры с получением желаемого продукта **182-01** с 90% чистотой. Масса (m/z) 461,4 [M+H]⁺.

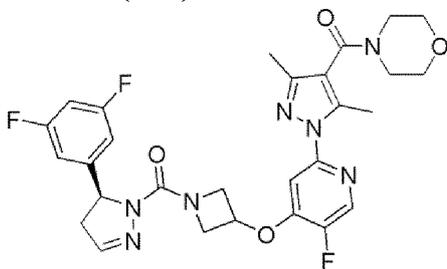
Стадия 2: Соединение **182-01** (50 мг, 5,4 ммоль) в 50 мл сухом MeCN добавляют проп-2-ин-1-амин (8 мг, 0,15 ммоль) и AcOH (20 мг, 0,33 ммоль) до 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи и охлаждают до комнатной температуры. Затем смесь концентрируют и дополнительно очищают преп-ВЭЖХ с получением конечного соединения **182** (20 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 470,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (301 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=19,1 Гц, 2H), 6,85-6,58 (м, 4H), 5,34-5,02 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,35 (дд, J=18,4, 12,0 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=18,5, 5,3 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,07 (д, J=32,8 Гц, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-4-(пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (183)



Указанное в заголовке соединение **183** получают из **110-02** с выходом 14,8% по методике, описанной для соединения **68**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,10 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,76-6,57 (дд, J=23,8, 17,0 Гц, 4H), 5,21 (дд, J=12,0, 6,3 Гц, 1H), 5,014-5,02 (м, 1H), 4,64-4,50 (м, 2H), 4,25 (дд, J=29,1, 9,9 Гц, 2H), 3,75-3,54 (м, 2H), 3,39-3,20 (м, 3H), 2,64 (дд, J=18,6, 6,2 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,56 (с, 6H). Масса (m/z) 582,3 [M+H]⁺.

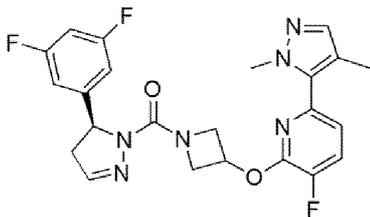
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-4-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (184)



Указанное в заголовке соединение **184** получают из **110-02** с выходом 14,9% по методике, описанной для соединения **68**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,19 (с, 1H), 7,22 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,85-6,69 (м, 4H), 5,30 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,34 (дд, J=31,0, 10,5 Гц, 2H), 3,62 (д, J=94,6 Гц, 8H), 3,38 (дд, J=18,5, 12,2 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=18,6, 6,5 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). Масса (m/z) 584,3

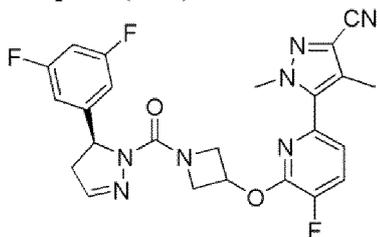
[M+H]⁺.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((6-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-фторпиридин-2-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (185)



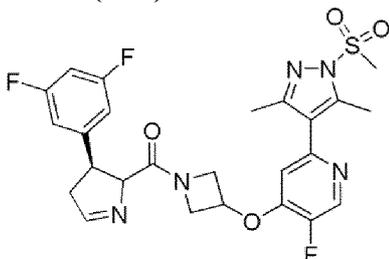
Указанное в заголовке соединение **185** получают из **1-04** с выходом 47% по методике, описанной для соединения **2**. Масса (m/z): 471,3[M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,52-7,42 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,01 (дд, *J*=8,1, 2,9 Гц, 1H), 6,85-6,73 (м, 3H), 6,68 (тт, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,49-5,36 (м, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,5 Гц, 1H), 4,69-4,45 (м, 1H), 4,40-4,21 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,34 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,69 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,12 (с, 3H).

(S)-5-(6-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-карбонитрил (186)



Указанное в заголовке соединение **186** получают с выходом 51% по методике, описанной для соединения **150**. Масса (m/z): 496,3[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,52 (дд, *J*=9,4, 8,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J*=8,0, 2,8 Гц, 1H), 6,81-6,72 (м, 3H), 6,69 (тт, *J*=8,8, 2,2 Гц, 1H), 5,44-5,35 (м, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,1, 6,4 Гц, 1H), 4,68-4,49 (м, 2H), 4,38-4,21 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,42-3,29 (м, 1H), 2,70 (ддд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H).

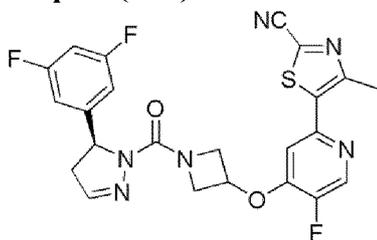
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (187)



Указанное в заголовке соединение **187** получают из соединения **92** с выходом 33,2% по методике, описанной для соединения **86**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,48 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,80 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,78-6,65 (м, 3H), 6,60 (д, *J*=6,5 Гц, 1H),

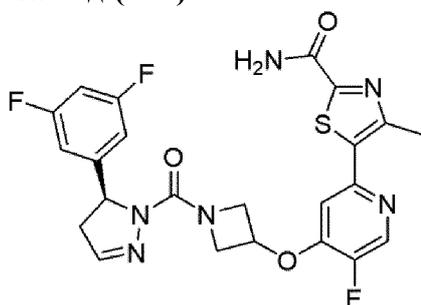
5,27 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,07 (тт, $J=6,7$, 4,0 Гц, 1H), 4,64-4,52 (м, 2H), 4,40-4,25 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). Масса (m/z) 549,3 $[M+H]^+$.

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-4-метилтиазол-2-карбонитрил (188)



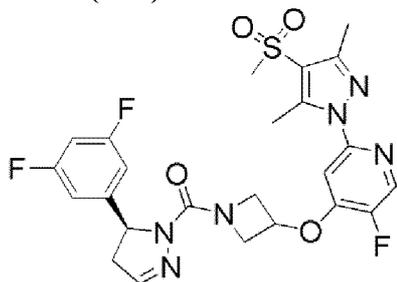
Указанное в заголовке соединение **188** получают из соединения **3-02** с выходом 11% по методике, описанной для соединения **48**. Масса (m/z) 499,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,42 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,88-6,63 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,62 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,35 (дд, $J=27,0$, 10,6 Гц, 2H), 3,38 (дд, $J=18,7$, 12,2 Гц, 1H), 2,77-2,68 (м, 4H).

(S)-5-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-4-метилтиазол-2-карбоксамид (189)



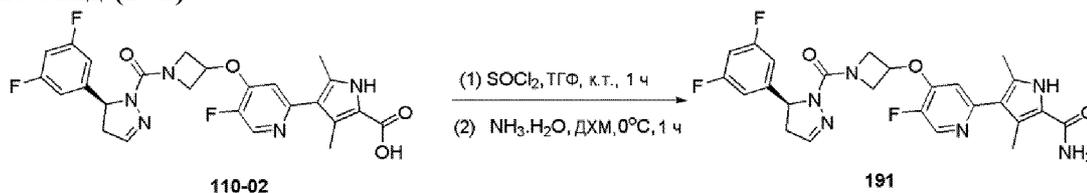
Указанное в заголовке соединение **189** получают из соединения **188** с выходом 7,9% по методике, описанной для соединения **66**. Масса (m/z) 517,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,43 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,88 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,84-6,64 (м, 4H), 5,77 (с, 1H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,3 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,72-4,50 (м, 2H), 4,46-4,22 (м, 2H), 3,37 (дд, $J=18,6$, 12,1 Гц, 1H), 2,79-2,69 (м, 1H), 2,66 (с, 3H).

(S)-5-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-4-(метилсульфонил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (190)



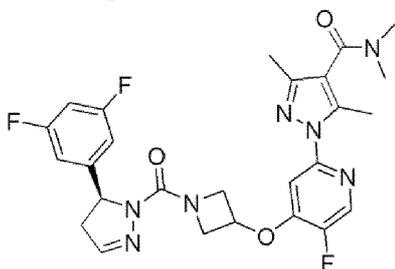
Указанное в заголовке соединение **190** получают из соединения **3-02** с выходом 5,0% по методике, описанной для соединения **167**. Масса (m/z): 549,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,16 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 6,73 (т, *J*=1,6 Гц, 1H), 6,71-6,75 (м, 2H), 6,63 (тт, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,21 (дд, *J*=12,0, 6,4 Гц, 1H), 5,08 (ддд, *J*=10,4, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 4,60-4,55 (м, 2H), 4,29-4,23 (м, 2H), 3,30 (ддд, *J*=18,4, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,64 (ддд, *J*=18,4, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H).

(S)-4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пирозол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (191)



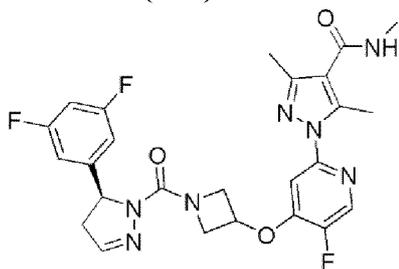
Соединение **110-02** (50 мг, 0,097 ммоль) растворяют в 2 мл ТГФ. Добавляют 0,1 мл SOCl₂. Перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривают досуха. Продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Полученный выше остаток растворяют в 2 мл ДХМ. Его добавляют по каплям к раствору аммиака (0,5 мл) в 2 мл ДХМ при 0°C. Перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Органический слой отделяют и выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1/3) с получением соединения **191** (5 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 513,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,85 (шс, 1H), 8,71 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,77-6,70 (м, 2H), 6,69-6,60 (м, 2H), 6,00 (шс, 2H), 5,27 (дд, *J*=11,6, 6,4 Гц, 1H), 5,17-5,10 (м, 1H), 4,68-4,53 (м, 2H), 4,45-4,26 (м, 2H), 3,37 (ддд, *J*=18,4, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 2,72 (ддд, *J*=18,4, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 2,29 (с, 6H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пирозол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N,N,3,5-тетраметил-1H-пиррол-4-карбоксамид (192)



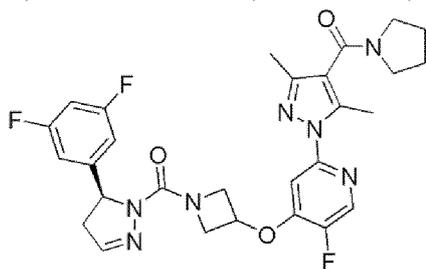
Указанное в заголовке соединение **192** получают из соединении **191** с выходом 16,4% по методике, описанной для соединения **68**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,19 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,21 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,82 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,78 (дт, *J*=6,5, 2,2 Гц, 2H), 6,72 (тт, *J*=8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,30 (дд, *J*=12,2, 6,5 Гц, 1H), 5,17 (тд, *J*=6,5, 3,2 Гц, 1H), 4,71-4,58 (м, 2H), 4,34 (дд, *J*=30,3, 10,4 Гц, 2H), 3,38 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,73 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H). Масса (m/z) 542,3 [M+H]⁺.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N,3,5-триметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (193)



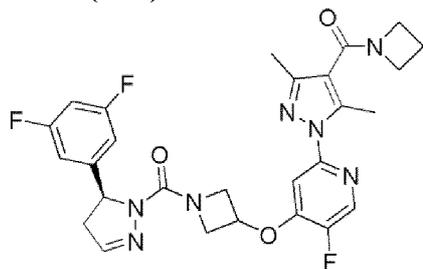
Указанное в заголовке соединение **193** получают из соединения **191** с выходом 15,2% по методике, описанной для соединения **68**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,22 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,82-6,67 (м, 4H), 5,61 (с, 1H), 5,30 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,35 (д, $J=32,9$ Гц, 2H), 3,38 (дд, $J=18,0$, 12,4 Гц, 1H), 3,02 (д, $J=3,7$ Гц, 3H), 2,79 (с, 2H), 2,73 (дд, $J=17,9$, 6,5 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H). Масса (m/z) 528,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-4-(пирролидин-1-карбонил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (194)



Указанное в заголовке соединение **194** получают из соединения **191** с выходом 21,2% по методике, описанной для соединения **68**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,18 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,79-6,64 (м, 3H), 5,27 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,35 (д, $J=18,6$ Гц, 3H), 2,78-2,67 (м, 2H), 2,57 (с, 4H), 2,32 (с, 3H), 1,97 (д, $J=26,7$ Гц, 4H). Масса (m/z) 568,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

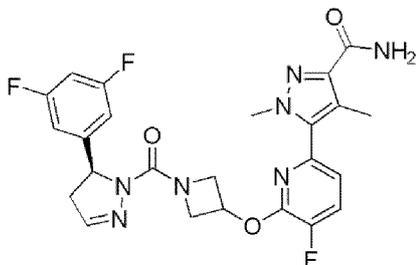
(S)-азетидин-1-ил(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метанон (195)



Указанное в заголовке соединение **195** получают из соединения **191** с выходом 2,9% по методике, описанной для соединения **68**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ

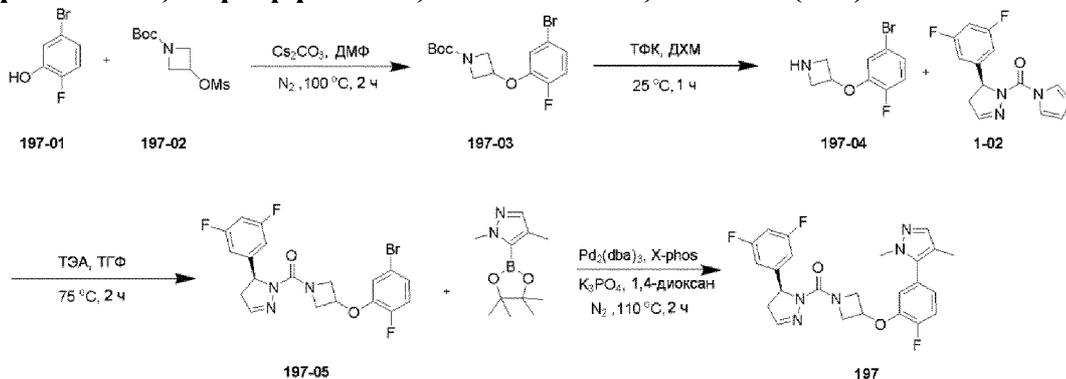
8,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,74-6,60 (м, 4H), 5,21 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,13-5,03 (м, 1H), 4,65-4,48 (м, 2H), 4,25 (дд, $J=29,0$, 10,2 Гц, 2H), 3,60 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,37-3,26 (м, 3H), 2,64 (дд, $J=18,8$, 6,5 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,97-1,84 (м, 2H). Масса (m/z) 554,3 $[M+H]^+$.

(S)-5-(6-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-карбоксамид (196)



Указанное в заголовке соединение **196** получают из соединения **186** с выходом 46% по методике, описанной для соединения **66**. Масса (m/z): 514,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,50 (дд, $J=9,5$, 8,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=8,0$, 2,9 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,80-6,72 (м, 3H), 6,68 (тт, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,45-5,37 (м, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 4,66-4,48 (м, 2H), 4,39-4,22 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,35 (дд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-(5-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-фторфенокси)азетидин-1-ил)метанон (197)



Стадия 1: Соединение **197-01** (955 мг, 5,0 ммоль), соединение **197-02** (1320 мг, 5,25 ммоль), Cs_2CO_3 (2445 мг, 7,5 ммоль), в ДМФ (20 мл) под N_2 и всю реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 2 часов. Затем смесь концентрируют и далее очищают хроматографией на силикагеле с получением соединения **197-03** (1,43 г, 82,5%) в виде белого твердого вещества.

Масса (m/z) 290,1 $[M+H-56]^+$.

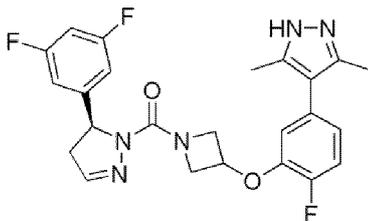
Стадия 2: Соединение **197-03** (710 мг, 2,05 ммоль) растворяют в 10 мл ДХМ, добавляют трифторуксусную кислоту (2337 мг, 20,5 ммоль), смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Концентрируют с получением желаемого продукта, соединения **197-04**, которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Соединение **197-04**, соединение **1-05** (510 мг, 1,845 ммоль) и ТЭА (5

мл) растворяют в ТГФ (10 мл) и перемешивают при 75°C в течение 2 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает соединение **197-05** (720 мг, 86,1%) в виде желтого твердого вещества. Масса (m/z) 454,0 [M+H]⁺.

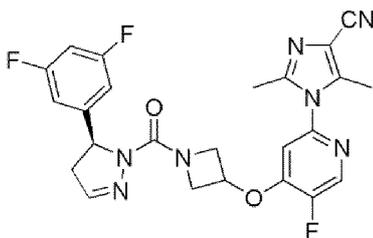
Стадия 4: Соединение **197-05** (91 мг, 0,2 ммоль), 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (54 мг, 0,24 ммоль), Pd₂(dba)₃ (19 мг, 0,02 ммоль), X-phos (19 мг, 0,04 ммоль) добавляют к раствору K₃PO₄ (5N, 0,2 мл, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) под N₂ и всю реакцию смесь перемешивают при 110°C в течение 2 часов. Затем смесь концентрируют и далее очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения **197** (39 мг, 41,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,37 (с, 1H), 7,21 (дд, *J*=11,0, 8,3 Гц, 1H), 6,89 (ддд, *J*=8,3, 4,3, 2,0 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 3H), 6,69 (тт, *J*=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,62 (дд, *J*=7,9, 2,0 Гц, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,5 Гц, 1H), 4,97 (тд, *J*=6,3, 3,2 Гц, 1H), 4,54 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 4,30 (дд, *J*=26,0, 9,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,35 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,8 Гц, 1H), 2,70 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 1,98 (с, 3H). Масса (m/z) 470,3 [M+H]⁺.

(S)-5-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-(5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенокси)азетидин-1-ил)метанон (198)



Указанное в заголовке соединение **198** получают из соединения **197-05** с выходом 35,1% по методике, описанной для соединения **197**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,13 (дд, *J*=11,2, 8,4 Гц, 1H), 6,85-6,64 (м, 5H), 6,58 (дд, *J*=8,0, 2,1 Гц, 1H), 5,27 (дд, *J*=12,2, 6,5 Гц, 1H), 4,97 (тд, *J*=6,4, 3,2 Гц, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,31 (дд, *J*=31,5, 10,1 Гц, 2H), 3,38-3,29 (м, 1H), 2,69 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,26 (с, 6H). Масса (m/z) 470,3 [M+H]⁺.

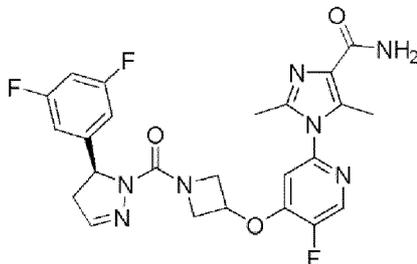
(S)-1-(4-(((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-диметил-1H-имидазол-4-карбонитрил (199)



Указанное в заголовке соединение **199** получают из соединения **182** с выходом 16% по методике, описанной для соединения **150**. Масса (m/z) 496,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,71-6,53 (м, 4H), 5,20 (дд,

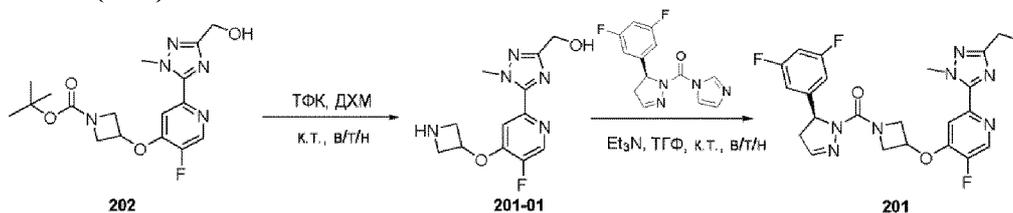
$J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,31-4,15 (м, 2H), 3,30 (дд, $J=18,7, 12,3$ Гц, 1H), 2,65 (дд, $J=18,7, 6,4$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-диметил-1H-имидазол-4-карбоксамид (200)



Указанное в заголовке соединение **200** получают из соединения **199** с выходом 62% по методике, описанной для соединения **66**. Масса (m/z) 514,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,92 (шс, 1H), 6,74 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,70-6,58 (м, 3H), 6,47 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,23-5,16 (м, 1H), 5,03-4,96 (м, 1H), 4,61-4,42 (м, 2H), 4,25 (дд, $J=16,9, 10,6$ Гц, 2H), 3,30 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,65 (ддд, $J=18,7, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-(фторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (201)

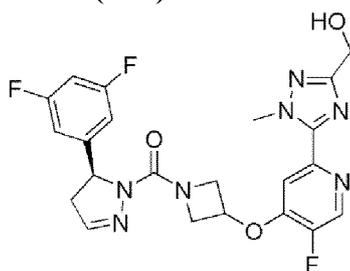


Стадия 1: ТФК (1 мл) добавляют к раствору соединения **202** (100 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем растворитель выпаривают в вакууме с получением соединения **201** в виде бесцветного масла. Масса (m/z) 280,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: соединение **201-01** добавляют к раствору (S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1H-имидазол-1-ил)метанона (87 мг, 0,31 ммоль) и ТЭА (80 мг, 0,79 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель выпаривают в вакууме. Масляный остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения **201** (20 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 490,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,76-6,57 (м, 4H), 5,44 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,21 (дд, $J=12,2, 6,3$ Гц, 1H), 5,10 (тд, $J=6,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,27 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 4,22 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 3,29 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,6$ Гц, 1H), 2,64 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H).

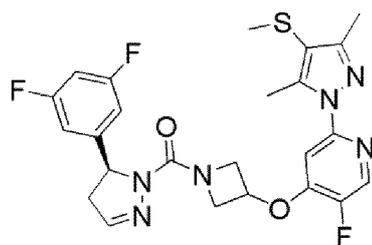
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-

(гидроксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (202)



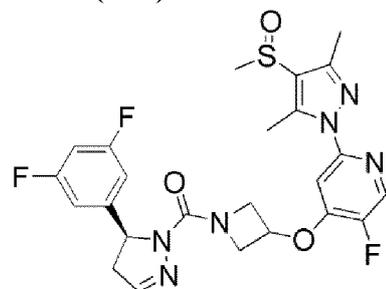
Указанное в заголовке соединение **202** получают из соединения **3-02** с выходом 24,7% по методике, описанной для соединения **30**. Масса (m/z) 488,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (301 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,42 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,83-6,64 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,30 (с, 5H), 3,45-3,27 (м, 1H), 2,79-2,62 (м, 1H).

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-4-(метилтио)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (203)



Указанное в заголовке соединение **203** получают из соединения **3-02** с выходом 32,0% по методике, описанной для соединения **167**. Масса (m/z) 517,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,19-8,13 (м, 1H), 7,21 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,77-6,73 (м, 2H), 6,70 (тт, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,0, 6,4$ Гц, 1H), 5,15 (тд, $J=6,4, 3,2$ Гц, 1H), 4,68-4,57 (м, 2H), 4,39-4,24 (м, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,4, 12,0, 1,6$ Гц, 1H), 2,75-2,70 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

((S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-4-(метилсульфинил)-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (204)

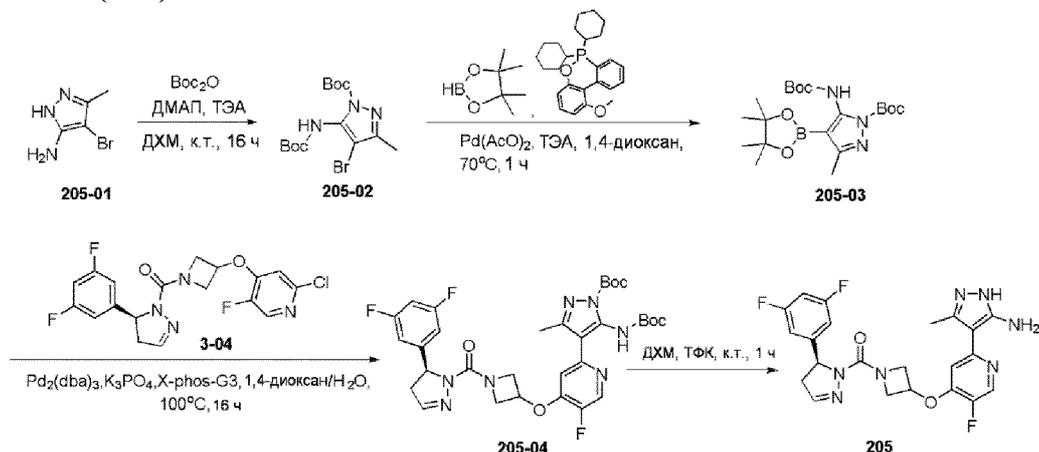


Указанное в заголовке соединение **204** получают из соединения **203** с выходом 32,0% по методике, описанной для соединения **167**. Масса (m/z) 533,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,19 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=6,0$ Гц, 1H),

6,80 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,78-6,73 (м, 2H), 6,73-6,67 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (ддд, $J=10,4$, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 4,70-4,57 (м, 2H), 4,41-4,24 (м, 2H), 3,41-3,31 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,52 (с, 3H).

(S)-(3-((2-(5-амино-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (205)



Стадия 1: Соединение **205-01** (1 г, 5,68 ммоль), Boc_2O (4,96 г, 22,75 ммоль), ДМАП (0,139 г, 1,14 ммоль) и ТЭА (2 мл) растворяют в 15 мл ДХМ. Перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=3/1) с получением соединения **205-02** (430 мг, 20,1%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 377,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

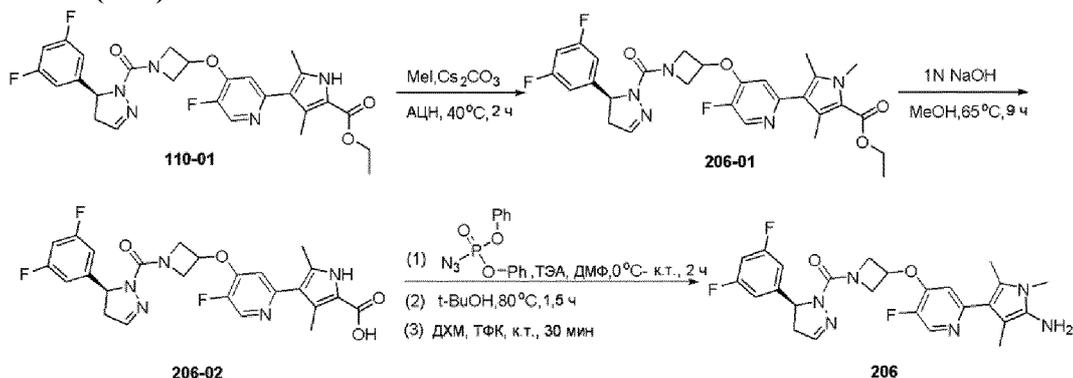
Стадия 2: Соединение **205-02** (430 мг, 1,144 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (55,7 мг, 0,136 ммоль), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (15,2 мг, 0,068 ммоль) смешивают в 8 мл 1,4-диоксане. Добавляют ТЭА (411 мг, 4,07 ммоль). 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (694 мг, 5,42 ммоль) медленно добавляют к реакции. Перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=3,5/1) с получением соединения **205-03** (210 мг, 43,5%) в виде светло-желтого масла. Масса (m/z) 424,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Соединение **205-03** (190 мг, 0,463 ммоль), трет-бутил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (210 мг, 0,506 ммоль), X-Phos-G₃ (39 мг, 0,043 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39 мг, 0,043 ммоль), K_3PO_4 (982 мг, 4,63 ммоль) смешивают в 8 мл 1,4-диоксана/ H_2O (об./об. =4/1). Смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч под N_2 . Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1/3) с получением соединения **205-04** (40 мг, 12,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса (m/z) 673,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Соединение **205-04** (40 мг, 0,06 ммоль) растворяют в 2 мл ДХМ, добавляют 2 мл ДХМ/ТФК(1/1). Перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=12/1) с получением соединения **205** (9,8 мг, 34,6%) в виде светло-желтого масла. Масса (m/z) 473,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,80 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,79-6,73 (м, 2H), 6,73-6,65 (м, 1H), 6,64 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=12,0, 6,4$ Гц, 1H), 5,11-5,01 (м, 1H), 4,65-4,51 (м, 2H), 4,42-4,33 (м, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,36 (ддд, $J=18,4, 12,0, 1,6$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,4, 6,4, 1,6$ Гц, 1H), 2,49 (с, 3H).

(S)-(3-((2-(5-амино-1,2,4-триметил-1H-пиррол-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (206)

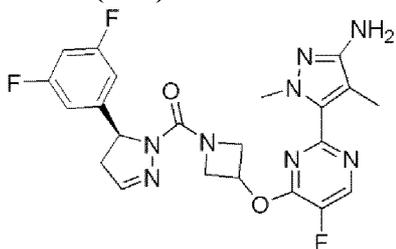


Стадия 1: Соединение **110-01** (260 мг, 0,48 ммоль) и Cs_2CO_3 (623,6 мг, 1,92 ммоль) смешивают в 8 мл CAN. Добавляют MeI (170,3 мг, 1,2 ммоль). Перемешивают при 40°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривают досуха и очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/3) с получением соединения **206-01** (190 мг, 71,2%) в виде светло-желтого масла. Масса (m/z) 556,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Соединение **206-01** (190 мг, 0,34 ммоль) растворяют в 5 мл MeOH. Добавляют 2 мл ТГФ. Добавляют 4 мл 1N NaOH. Перемешивают при 65°C в течение 9 ч. Растворитель выпаривают досуха и подкисляют 1N HCl до pH=6. Продукт экстрагируют ЭА (15 мл X 3). Органический слой выпаривают досуха и очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/3) с получением соединения **206-02** (60 мг, 34,2%). Масса (m/z) 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

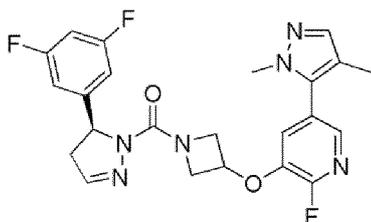
Стадия 3: Соединение **206-02** (60 мг, 0,114 ммоль) и ТЭА (11,5 мг, 0,114 ммоль) растворяют в 1 мл ДМФ. Дифенилфосфоразидат (282,2 мг, 0,102 ммоль) добавляют к смеси при 0°C. Перемешивают при к.т. в темноте в течение 2 ч. Затем ее добавляют к 2 мл раствора *t*-BuOH. Перемешивают при 80°C в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривают досуха и добавляют воду. Продукт экстрагируют ЭА (15 мл x 3). Органический слой выпаривают досуха и очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/3) с получением 5 мг трет-бутил (S)-(4-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,3,5-триметил-1H-пиррол-2-ил)карбамата в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 8,2%. Масса (m/z) 599,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Полученный выше остаток растворяют в 2 мл ДХМ. Его добавляют по каплям к раствору аммиака (0,5 мл) в 2 мл ДХМ при 0°C. Перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Органический слой отделяют и выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=8/1) с получением соединения **206** (2 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 499,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(3-((2-(3-амино-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (207)



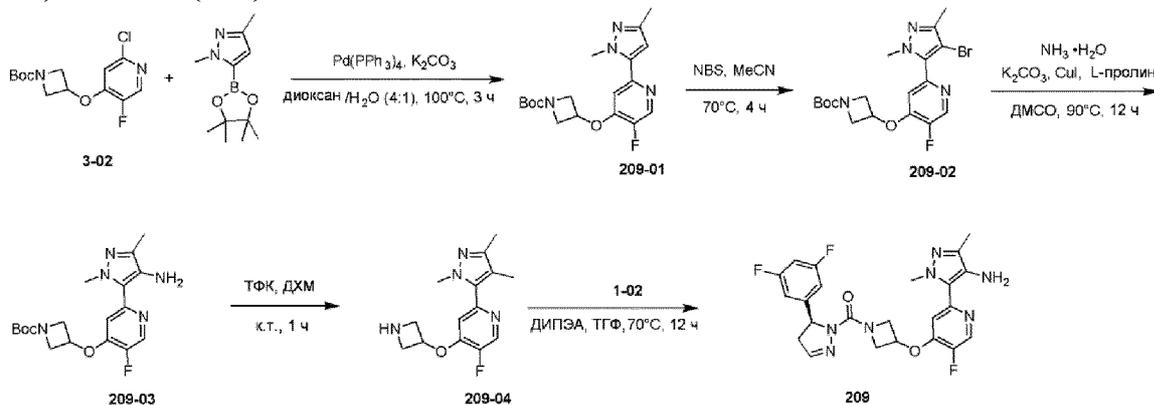
Указанное в заголовке соединение **207** получают с выходом 44% по методике, описанной для соединения **1-03**. Масса (m/z) 487,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,78-6,56 (м, 4H), 5,69 (шс, 2H), 5,43 (ддд, $J=10,5$, 6,6, 4,0 Гц, 1H), 5,21 (дд, $J=12,1$, 6,3 Гц, 1H), 4,62-4,46 (м, 2H), 4,27 (дд, $J=28,6$, 7,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,30 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,5 Гц, 1H), 2,65 (ддд, $J=18,7$, 6,3, 1,6 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-фторпирдин-3-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (208)



Указанное в заголовке соединение **208** получают с 26,1% выходом по методике, описанной для соединения **197**. 1H ЯМР (301 МГц, Хлороформ- d) δ 7,77 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,97 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,85-6,61 (м, 4H), 5,27 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,57 (д, $J=10,5$ Гц, 2H), 4,32 (дт, $J=21,5$, 6,6 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,37 (ддд, $J=18,6$, 12,1, 1,6 Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,7$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,02 (с, 3H). Масса (m/z) 471,3 $[M+H]^+$.

(S)-(3-((2-(4-амино-1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпирдин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (209)



Стадия 1: К раствору соединения **3-02** (1 г, 3,3 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1, 50 мл) добавляют 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (807 мг, 3,63 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (573 мг, 495,5 мкмоль) и K₂CO₃ (1,37 г, 9,91 ммоль) под Ar. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **209-01** (0,9 г, 75%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 363,3 [M+H]⁺.

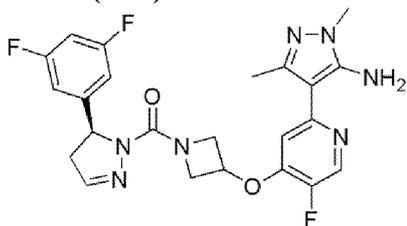
Стадия 2: К раствору соединения **209-01** (900 мг, 2,48 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют NBS (884 мг, 4,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 4 ч. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **209-02** (1 г, 91%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 442,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: К раствору соединения **209-02** (1 г, 2,27 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляют NH₃·H₂O (950 мг, 6,8 ммоль), K₂CO₃ (375 мг, 2,72 ммоль), CuI (648 мг, 3,4 ммоль) и L-пролин (392 мг, 3,4 ммоль) под Ar. Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **209-03** (180 мг, 21%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса (m/z) 378,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: К раствору соединения (120 мг, 317,95 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель концентрируют под вакуумом. Неочищенное соединение **209-04** применяют непосредственно на следующей стадии МС (m/z) 278,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: К раствору соединения **209-04** (40 мг, 144,8 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляют соединение **1-02** (44 мг, 159,3 мкмоль) и ДИПЭА (95 мг, 724 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают пре-ВЭЖХ с получением соединения **209** (14 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 485,1 [M+H]⁺.

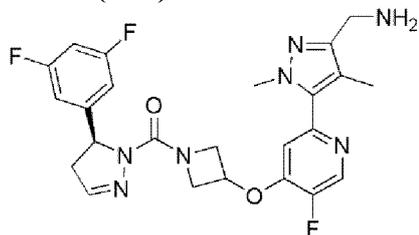
(S)-(3-((2-(5-амино-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (210)



Указанное в заголовке соединение **210** получают в виде белого твердого вещества с 41,4% выходом из соединения **3-04** по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z) 486,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,80 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,79-6,64 (м, 4H), 5,27 (дд, J=12,0, 6,4 Гц, 1H), 5,11-5,01 (м, 1H), 4,65-4,51 (м, 2H), 4,42-4,33 (м, 1H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,36 (ддд, J=18,4, 12,0, 1,6

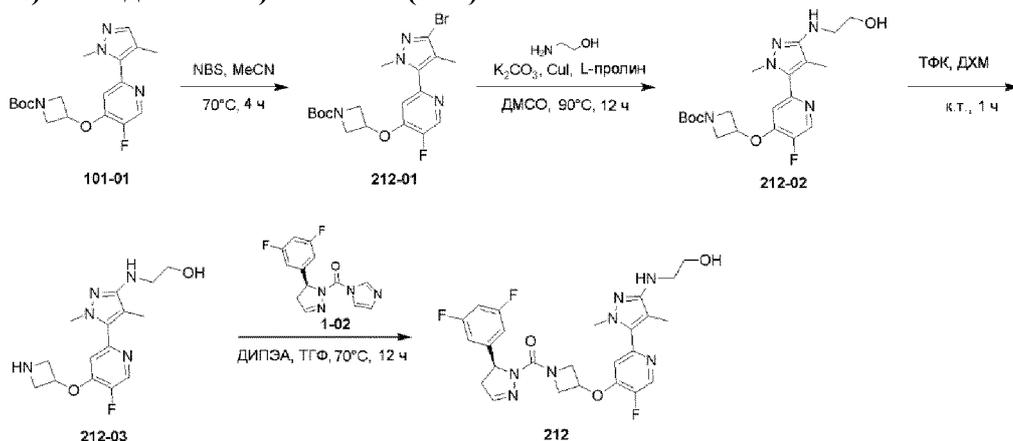
Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,4, 6,4, 1,6$ Гц, 1H), 2,54 (с, 3H).

(S)-(3-((2-(3-(аминометил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (211)



Указанное в заголовке соединение **211** получают с выходом 16% (13 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества по методике для соединения **30**. Масса (m/z) 500,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,48 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,81-6,78 (м, 1H), 6,78-6,65 (м, 4H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,67-4,50 (м, 2H), 4,42-4,22 (м, 2H), 3,99-3,77 (м, 5H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,7, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,19-2,10 (м, 2H), 2,08 (с, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-((2-гидроксиэтил)амино)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (212)



Стадия 1: К раствору соединения **101-01** (5 г, 13,8 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют NBS (2,7 г, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения с получением соединения **212-01** (5,2 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 441,1 $[M+H]^+$.

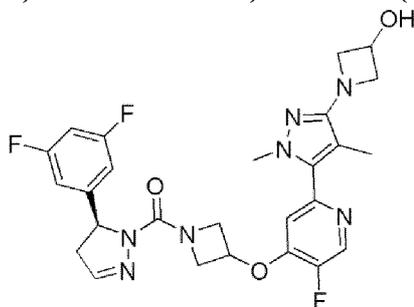
Стадия 2: К раствору соединения **212-01** (400 мг, 906,4 мкмоль) в ДМСО (10 мл) добавляют 2-аминоэтан-1-ол (85 мг, 1,36 ммоль), K_2CO_3 (375 мг, 2,72 ммоль), CuI (180 мг, 906,4 мкмоль) и L-пролин (110 мг, 906,4 мкмоль) под Ar. Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **212-02** (100 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 422,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: К раствору соединения **212-02** (100 мг, 237,3 мкмоль) в ДХМ (3 мл)

добавляют ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель концентрируют под вакуумом. Неочищенное соединение **212-03** применяют непосредственно на следующей стадии МС (m/z) 322,1 $[M+H]^+$.

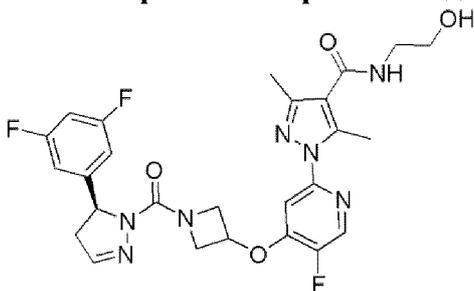
Стадия 4: К раствору соединения **212-03** (70 мг, 253,4 мкмоль) в ТГФ (7 мл) добавляют соединение **1-02** (82 мг, 253,4 мкмоль) и ДИПЭА (165 мг, 1,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают пре-ВЭЖХ с получением соединения **212** (33 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. МС (m/z) 530,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 7,03 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 2H), 5,33-5,19 (м, 2H), 4,61 (д, $J=36,7$ Гц, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,61 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,40 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 3,27 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,66 (ддд, $J=18,7, 6,6, 1,8$ Гц, 1H), 1,94 (с, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (213)



Указанное в заголовке соединение **213** получают из соединения **212-01** с выходом 27,0% по методике, описанной для соединения **212**. МС (m/z) 542,1 $[M+H]^+$.

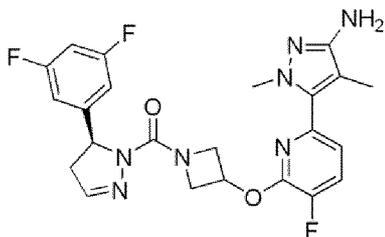
(S)-1-(4-(((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (214)



Указанное в заголовке соединение **214** получают из соединения **110-02** с выходом 7,5% по методике, описанной для соединения **68**. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,85 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,20 (тт, $J=9,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,05-6,98 (м, 2H), 5,45-5,38 (м, 1H), 5,33 (дд, $J=12,2, 6,6$ Гц, 1H), 4,80 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,58 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,39 (с, 3H). Масса (m/z) 558,4 $[M+H]^+$.

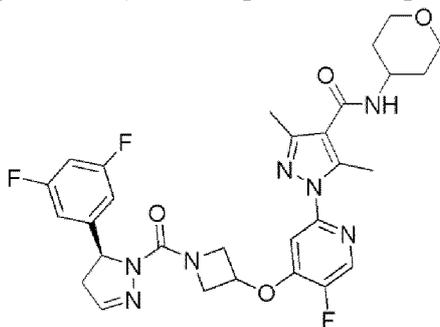
(S)-(3-(((6-(3-амино-1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-фторпиридин-2-

ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (215)



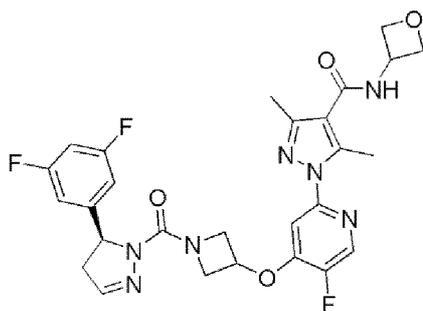
Указанное в заголовке соединение **215** получают с выходом 47% (43 мг, 0,09 ммоль) в виде белого твердого вещества по методике для **207**. Масса (m/z) 486,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,55-7,48 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,81-6,73 (м, 3H), 6,72-6,65 (м, 1H), 5,43-5,34 (м, 1H), 5,27 (дд, $J=12,1$, 6,5 Гц, 1H), 4,67-4,49 (м, 2H), 4,39-4,22 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,40-3,28 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,49-2,14 (м, 2H), 1,97 (с, 3H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (216)



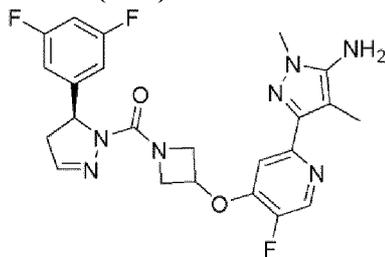
Указанное в заголовке соединение **216** получают с 7,5% выходом по методике, описанной для соединения **214**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 6,75 (дт, $J=6,6$, 2,1 Гц, 2H), 6,70 (тт, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 5,50 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (тд, $J=6,4$, 3,3 Гц, 1H), 4,72-4,56 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=32,7$, 9,4 Гц, 2H), 4,20 (дп, $J=11,5$, 4,2, 3,7 Гц, 1H), 4,00 (ддд, $J=11,4$, 5,4, 2,9 Гц, 2H), 3,54 (тд, $J=11,7$, 2,2 Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,03 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,59-1,48 (м, 2H). Масса (m/z) 598,4 $[M+H]^+$.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-N-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (217)



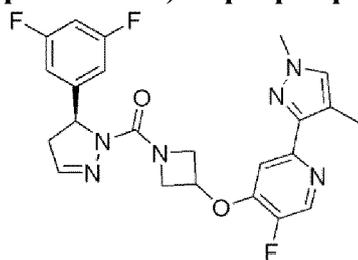
Указанное в заголовке соединение **217** получают с 7,5% выход по методике, описанной для соединения **214**. ^1H ЯМР (301 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,85-6,62 (м, 4H), 6,09 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,30-5,12 (м, 2H), 5,03 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,61 (дт, $J=13,0, 7,7$ Гц, 4H), 4,45-4,21 (м, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,47 (с, 3H). Масса (m/z) 570,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(3-((2-(5-амино-1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (218)



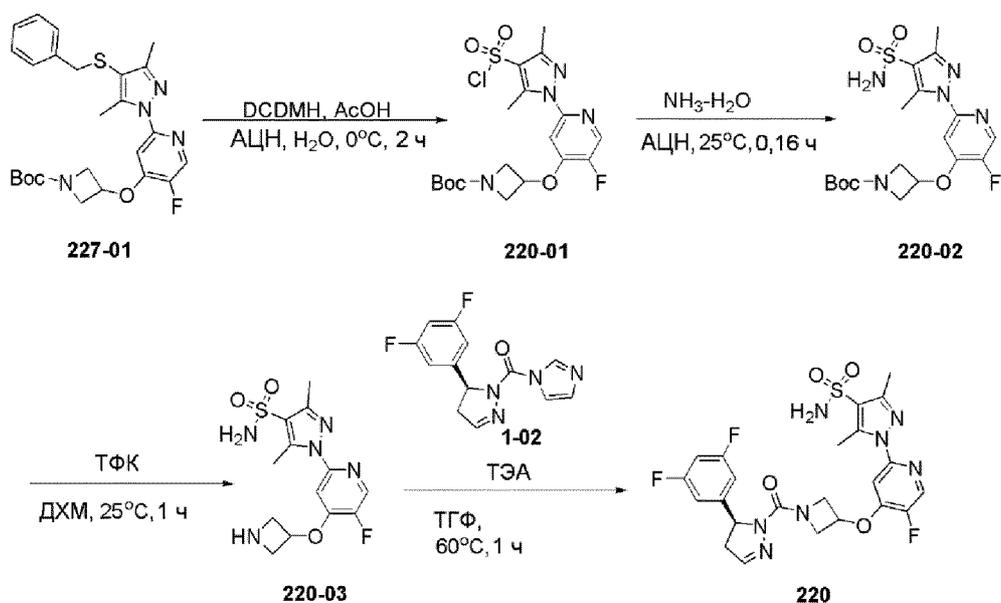
Указанное в заголовке соединение **218** получают с 9% выходом по методике, описанной для соединения **209**. Масса (m/z) 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (219)



Указанное в заголовке соединение **219** получают с 37% выходом из соединении **3-02** по методике, описанной для соединения **101-01**. Масса (m/z) 471,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид (220)



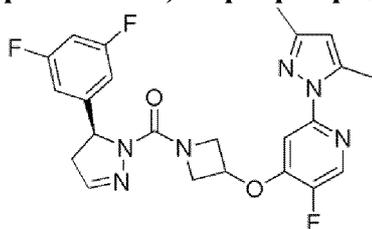
Стадия 1: **227-01** (300 мг, 0,62 ммоль), DCDMH (300 мг, 1,52 ммоль), AcOH (1,4 мл), H₂O (0,6 мл) помещают в CAN (20 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Смесь концентрируют в вакууме с получением **220-01** (500 мг, неочищенный) в виде коричневого масла и используют в реакции на следующей стадии без очистки. Масса (m/z) 461,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: **220-01** (500 мг, неочищенный) и NH₃-H₂O (3 мл, 30% масс.) помещают в ACN (5 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,16 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением **220-02** (150 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Масса (m/z) 442,4 [M+H]⁺.

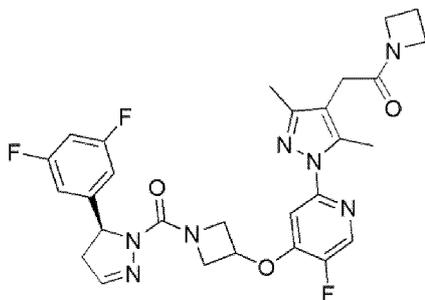
Стадия 3: **220-02** (150 мг, неочищенный) и ТФК (3 мл) помещают в ДХМ (5 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме с получением **220-03** (200 мг, неочищенный) в виде коричневого масла и используют в реакции на следующей стадии без очистки. Масса (m/z) 342,4 [M+H]⁺.

Стадия 4: **220-03** (200 мг, неочищенный), ТЭА (3 мл), **1-02** (50 мг, 0,18 ммоль) помещают в ТГФ (20 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает **220** (12,3 мг, 13,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса (m/z) 550,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,49 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,26 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,12 (тт, *J*=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,98-6,88 (м, 2H), 5,32 (тт, *J*=6,8, 3,6 Гц, 1H), 5,24 (дд, *J*=12,0, 6,4 Гц, 1H), 4,59-4,47 (м, 2H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,67 (дд, *J*=6,4, 1,8 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

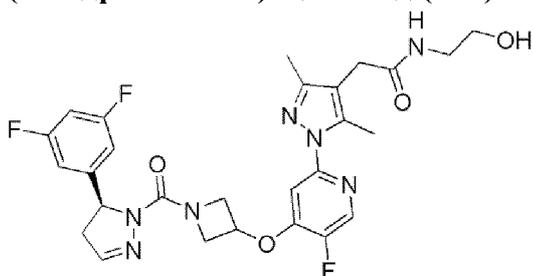
(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметил-

1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (221)

Указанное в заголовке соединение **221** получают с 15,2% выходом по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,15 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,85-6,63 (м, 4H), 5,98 (с, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,20-5,13 (м, 1H), 4,71-4,56 (м, 2H), 4,41-4,24 (м, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,1, 1,7 Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,7$, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). Масса (m/z) 471,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-1-(азетидин-1-ил)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он (222)

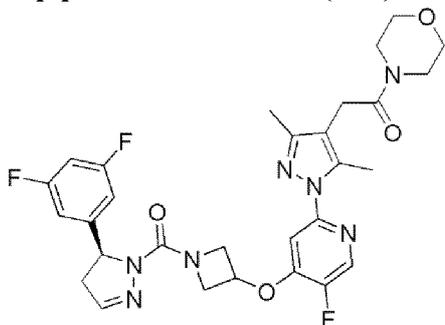
Указанное в заголовке соединение **222** получают с 41,2% выходом по методике, описанной для соединения **68**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,16 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,82-6,66 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 4,72-4,57 (д, $J=9,9$ Гц, 2H), 4,31 (дд, $J=26,8$, 9,9 Гц, 2H), 4,16 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,06 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 3,24 (с, 2H), 2,70 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,34-2,23 (м, 5H). Масса (m/z) 568,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид (223)

Указанное в заголовке соединение **223** получают с 38,5% выходом по методике, описанной для соединения **68**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,16 (д, $J=2,3$ Гц,

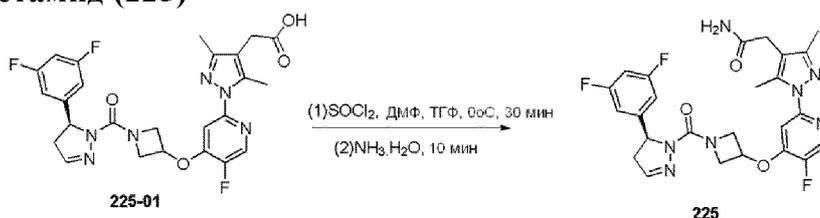
1H), 7,21 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,84-6,64 (м, 4H), 6,00 (с, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,19-5,11 (м, 1H), 4,671-4,56 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=31,4, 10,4$ Гц, 2H), 3,68 (дд, $J=5,5, 4,3$ Гц, 2H), 3,46-3,31 (м, 5H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). Масса (m/z) 572,4 [M+H]⁺.

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-морфолиноэтан-1-он (224)



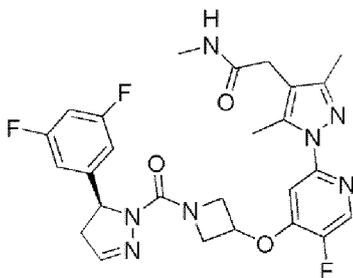
Указанное в заголовке соединение **224** получают с 42,8% выходом по методике, описанной для соединения **68**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,15 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,82-6,65 (м, 4H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,16 (тд, $J=6,4, 3,2$ Гц, 1H), 4,70-4,57 (м, 2H), 4,31 (дд, $J=28,1, 10,3$ Гц, 2H), 3,72-3,61 (м, 6H), 3,53 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). Масса (m/z) 598,4 [M+H]⁺.

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид (225)



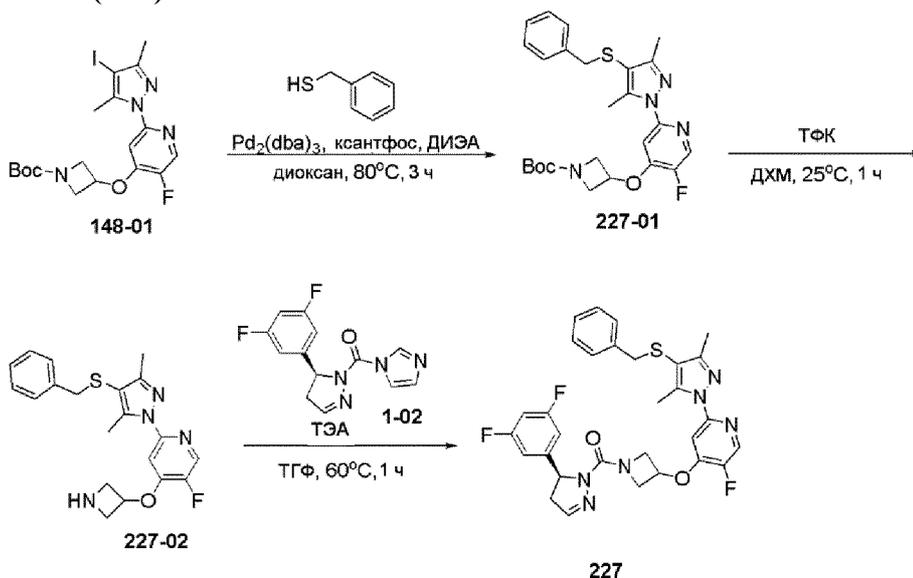
Стадия 1: **225-01** (100 мг, 0,29 ммоль) растворяют в ТГФ (1 мл) и ДМФ (1 капля), SOCl₂ (0,05 мл) добавляют к вышеуказанному раствору при 0°C, смесь перемешивают в течение 30 мин, затем смесь капают в NH₃·H₂O (2 мл), смесь перемешивают в течение 10 мин, гасят льдом-водой. Концентрируют и очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **225** (41 мг, 41,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,17 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,81-6,67 (м, 4H), 5,54 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,16 (тд, $J=6,5, 3,3$ Гц, 1H), 4,70-4,56 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=31,0, 10,3$ Гц, 2H), 3,42-3,28 (м, 3H), 2,71 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,27 (с, 3H). Масса (m/z) 528,3 [M+H]⁺.

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-метилацетамид (226)



Указанное в заголовке соединение **226** получают с 21,4% выход по методике, описанной для соединения **225**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,17 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,22 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,75 (дт, *J*=6,4, 2,1 Гц, 2H), 6,70 (тт, *J*=8,8, 2,3 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,21-5,12 (м, 1H), 4,70-4,57 (м, 2H), 4,32 (дд, *J*=30,7, 10,4 Гц, 2H), 3,44-3,32 (м, 3H), 2,79 (д, *J*=4,6 Гц, 3H), 2,71 (ддд, *J*=18,7, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). Масса (*m/z*) 542,3 [M+H]⁺.

(S)-**3-((2-(4-(бензилтио)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (227)**

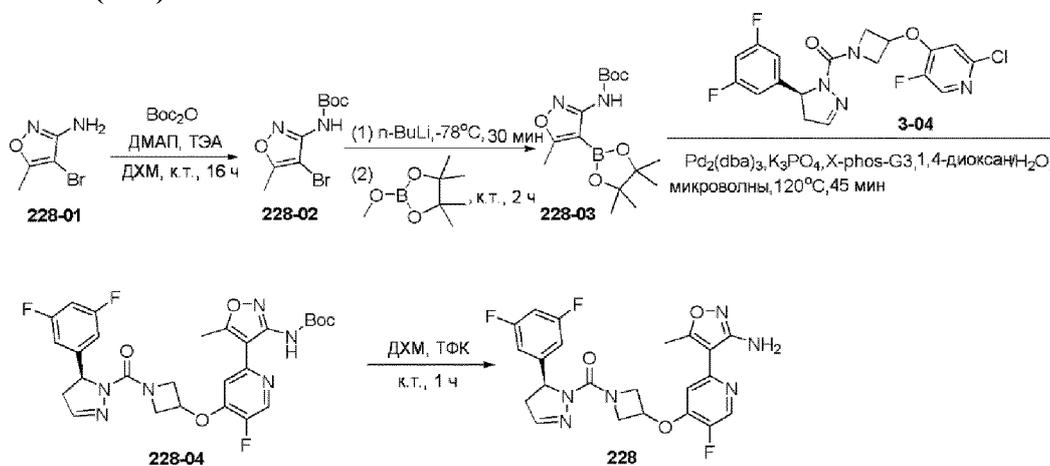


Стадия 1: Соединение **148-01** (1,8 г, 3,68 ммоль), фенилметантиол (680 мг, 5,48 ммоль), Pd₂(dba)₃ (675 мг, 0,74 ммоль), ксантфос (852 мг, 1,47 ммоль) и ДИЭА (951 мг, 7,37 ммоль) помещают в диоксан (30 мл) под N₂ и всю реакцию смесь перемешивают при 80°C в течение 3 часов. Смесь концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением **227-01** (850 мг, 47,0%) в виде коричневого масла. Масса (*m/z*) 485,6 [M+H]⁺.

Стадия 2: **227-01** (80 мг, 0,16 ммоль) и ТФК (3 мл) помещают в ДХМ (5 мл) под N₂ и всю реакцию смесь перемешивают при 25°C в течение 2 часов. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме с получением **227-02** (150 мг, неочищенный) в виде желтого масла и используют в реакции на следующей стадии без очистки. Масса (*m/z*) 385,5 [M+H]⁺.

Стадия 3: **227-02** (150 мг, неочищенный), ТЭА (1 мл), **1-02** (45 мг, 0,16 ммоль) помещают ТГФ (5 мл) под N_2 и всю реакционную смесь перемешивают при $60^\circ C$ в течение 1 часа. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением **227** (13,0 мг, 13,5%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 593,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 4H), 7,06 (дт, $J=6,4$, 2,2 Гц, 2H), 6,81-6,73 (м, 3H), 6,70 (тт, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (ддд, $J=10,4$, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 2H), 4,39-4,22 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,4$, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,4$, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,09 (с, 3H).

(S)-(3-((2-(3-амино-5-метилизоксазол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (228)



Стадия 1: Соединение **228-01** (1,77 г, 10 ммоль), VO_2O (2,616 г, 12 ммоль), ДМАП (0,122 г, 1 ммоль) и ТЭА (0,4 мл) растворяют в 20 мл ДХМ. Перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=6/1) с получением соединения **228-02** (1,2 г, 43,3%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 278,3 $[M+H]^+$.

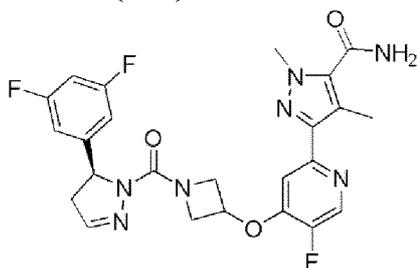
Стадия 2: Соединение **228-02** (715 мг, 2,58 ммоль) растворяют в 15 мл ТГФ. $n-BuLi$ (2,42 мл, 3,87 ммоль) добавляют медленно при $-78^\circ C$. Перемешивают при $-78^\circ C$ в течение 30 мин. Затем добавляют 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (960 мг, 5,16 ммоль). Перемешивают при $-78^\circ C$ в течение 1 ч. Воду добавляют для гашения реакции. Растворитель выпаривают досуха и используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Соединение **228-03** (250 мг, 0,61 ммоль), трет-бутил (5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол-3-ил)карбамат (750 мг, неочищенный), X-Phos- G_3 (101,5 мг, 0,12 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (109,8 мг, 0,12 ммоль), K_3PO_4 (1,272 г, 6,1 ммоль) смешивают в 12 мл 1,4-диоксана/ H_2O (об./об.=4/1). Смесь перемешивают при $120^\circ C$ в течение 45 мин под микроволнами. Растворитель выпаривают досуха и очищают колоночной хроматографией (ЭА) с получением

соединение **228-04** (80 мг, 22,9%) в виде коричневого масла. Масса (m/z) 573,4 [M+H]⁺.

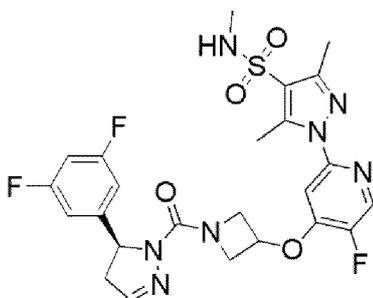
Стадия 4: Соединение **228-04** (80 мг, 0,14 ммоль) растворяют в 3 мл ДХМ. Добавляют 2 мл ДХМ/ТФК (1/1). Перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривают досуха и очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения **228** (40 мг, 60,6%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 473,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (с, 1H), 6,81 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 2H), 6,69 (м, 2H), 5,28 (дд, J=12,0, 6,4 Гц, 1H), 5,13-5,02 (м, 1H), 4,66-4,51 (м, 2H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 3,37 (ддд, J=18,4, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 2,72 (ддд, J=18,4, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H).

(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид (229)



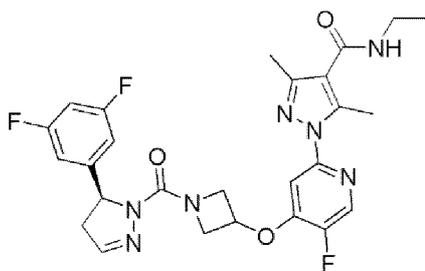
Указанное в заголовке соединение **229** получают с 9% выходом по методике, описанной для соединения **66** в виде белого твердого вещества. МС (m/z) 514,1 [M+H]⁺.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N,3,5-триметил-1H-пиразол-4-сульфонамид (230)



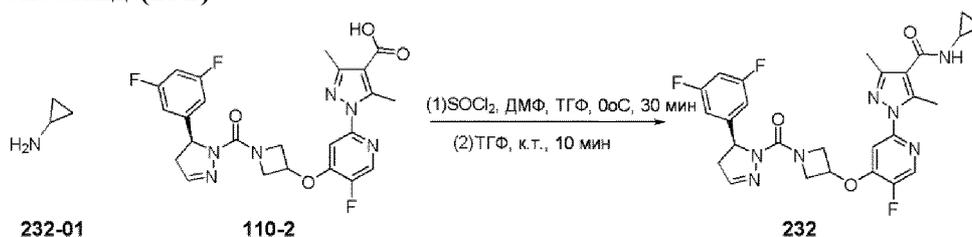
Указанное в заголовке соединение **230** получают из **220-01** с выходом 19,8% по методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 564,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,36 (кв, J=5,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,12 (тт, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,03 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 2H), 5,32 (дкв, J=6,4, 3,6 Гц, 1H), 5,24 (дд, J=12,0, 6,4 Гц, 1H), 4,60-4,43 (м, 2H), 4,16-4,40 (м, 2H), 3,45-3,36 (м, 1H), 2,67 (дд, J=6,4, 1,6 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,44 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-этил-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (231)



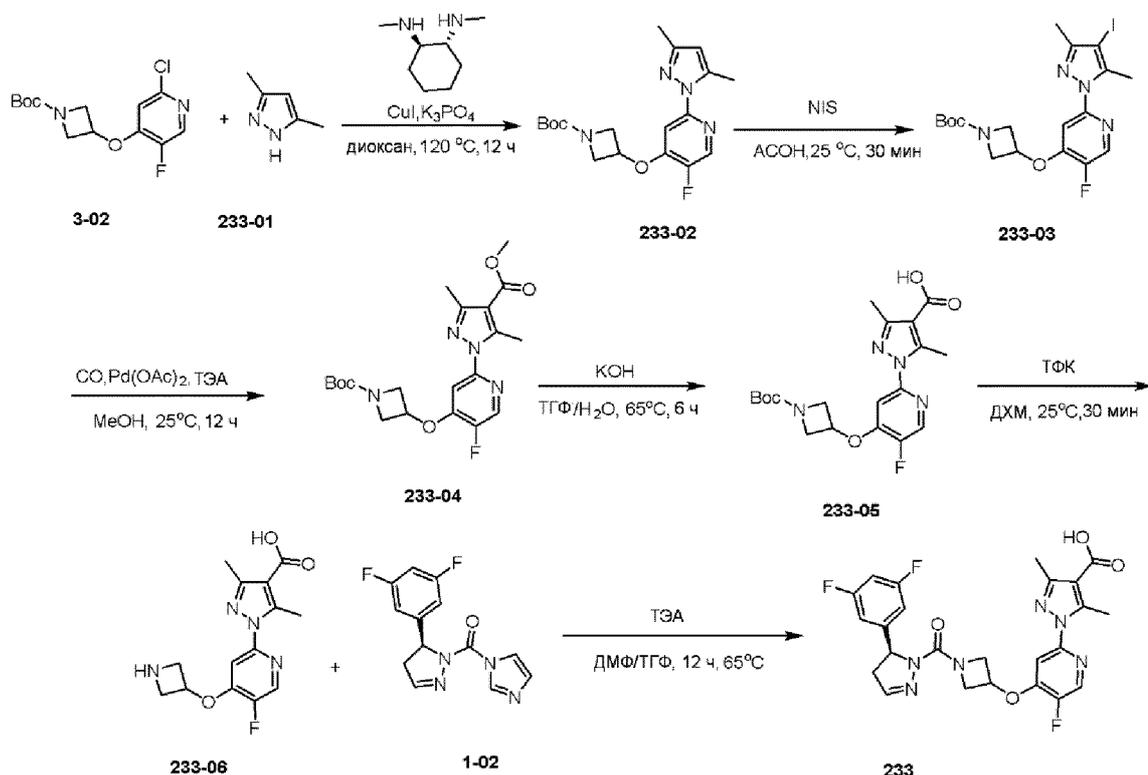
Указанное в заголовке соединение **231** получают с 32,4% выходом по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,20 (дт, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,31 (дд, $J=12,2, 6,7$ Гц, 1H), 5,15 (тд, $J=6,5, 3,4$ Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,33 (д, $J=29,5$ Гц, 2H), 3,55-3,36 (м, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,7, 1,7$ Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). Масса (m/z) 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-N-циклопропил-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (232)



Указанное в заголовке соединение **232** получают по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,3-7,23 (м, 1H), 7,2-7,19 (м, 1H), 7,15 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,8 6-6,78 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,31 (дд, $J=12,2, 6,7$ Гц, 1H), 5,15 (тд, $J=6,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,70-4,54 (м, 2H), 4,33 (д, $J=31,4$ Гц, 2H), 3,40 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,87 (дд, $J=7,2, 3,9$ Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 0,89 (кв, $J=6,3$ Гц, 2H), 0,64-0,56 (м, 2H). Масса (m/z) 554,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (233)



Стадия 1: **3-02** (8,5 г, 28,15 ммоль) и **233-01** (2,76 г, 42,23 ммоль) растворяют в 200 мл сухого диоксан, CuI (10,7 г, 56,3 ммоль), K_3PO_4 (12 г, 56,3 ммоль), и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (7,9 г, 56,3 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору, смесь перемешивают в течение 12 ч при 120°C . Добавляют воду, и реакционную смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Очистка концентрата хроматографией на силикагеле дает соединение **233-02** (6 г, 58,8%). Масса (m/z) 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: **233-02** (6 г, 16,57 ммоль) растворяют в 60 мл уксусной кислоты, NIS (3,7 г, 16,57 ммоль) добавляют и смесь перемешивают при к.т. в течение 30 мин. Добавляют воду, и реакционную смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очистка концентрата хроматографией на силикагеле дает соединение **233-03** (3,85 г, 47,6%). Масса (m/z) 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: **233-03** (3,8 г, 7,89 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (176 мг, 0,789 ммоль) растворяют в MeOH (150 мл) и реакционную смесь перемешивают при 25°C под CO (1 атм.) в течение 12 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме с получением соединения **233-04** (2,9 г, неочищенный). Масса (m/z) 388,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

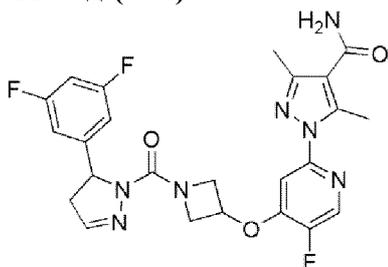
Стадия 4: **233-04** (1,2 г, 3,9 ммоль) растворяют в EtOH (10 мл), добавляют KOH (5 мл, 2M), и реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 12 ч. Добавляют воду, и реакционную смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очистка концентрата

хроматографией на силикагеле дает соединение **233-05** (800 мг, 69,6%).

Стадия 5: **233-05** (800 мг, 1,97 ммоль) растворяют в 10 мл ДХМ, добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл), и смесь перемешивают при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют с получением желаемого продукта **233-06**, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

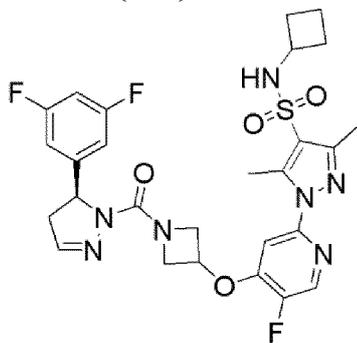
Стадия 6: **233-06** (неочищенный), **1-02** (545 мг, 1,97 ммоль) и ТЭА (1 мл) растворяют в ТГФ (30 мл) и ДМФ (5 мл) и перемешивают при 65°C в течение 6 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме. Очистка концентрата хроматографией на силикагеле дает указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,23 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,83-6,68 (м, 4H), 5,28 (дд, *J*=12,1, 6,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,33 (дд, *J*=31,2, 10,5 Гц, 2H), 3,36 (дд, *J*=18,4, 12,0 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,71 (дд, *J*=18,7, 6,9 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H).

1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (234)



Указанное в заголовке соединение **234** получают с а 63,2% выход по методике, описанной для соединения **110**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,23 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,77-6,74 (м, 2H), 6,70 (дд, *J*=8,8, 6,5, 2,3 Гц, 1H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,19-5,13 (м, 1H), 4,70-4,56 (м, 2H), 4,39-4,29 (м, 2H), 3,36 (дд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,71 (дд, *J*=18,6, 6,4, 1,7 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H). Масса (m/z) 514,3 [M+H]⁺.

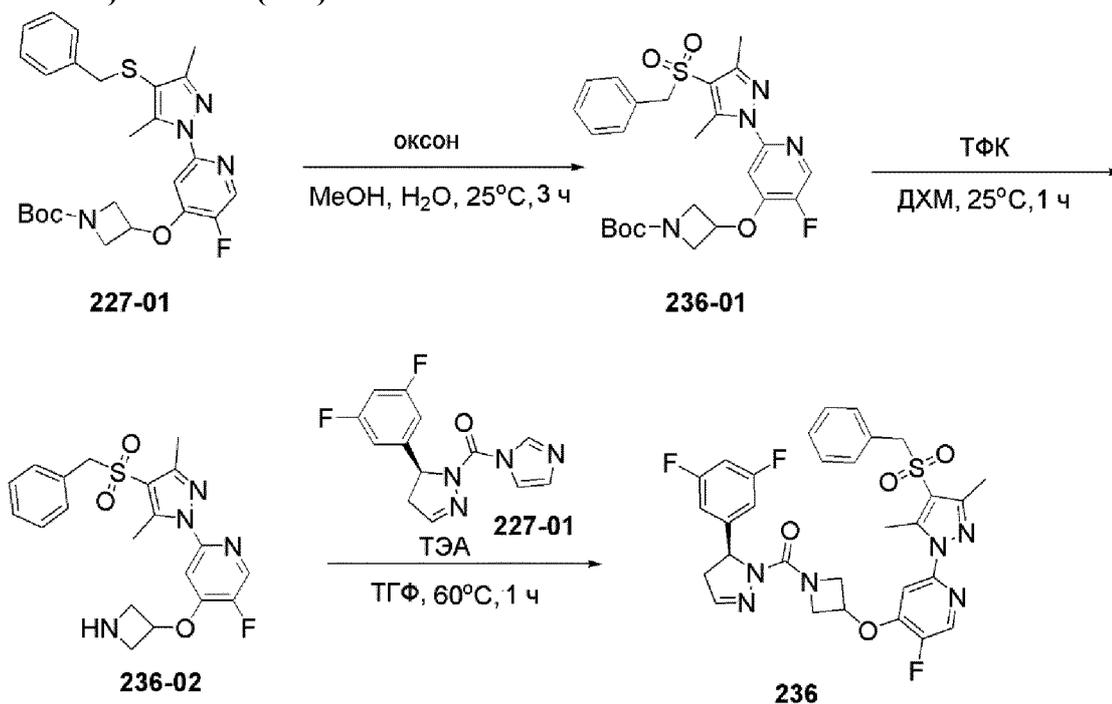
(S)-N-циклобутил-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид (235)



Указанное в заголовке соединение **235** получают из **220-01** с выходом 3,4% по

методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 604,3 $[M+H]^+$.

(S)-3-((2-(4-(бензилсульфонил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон (236**)**

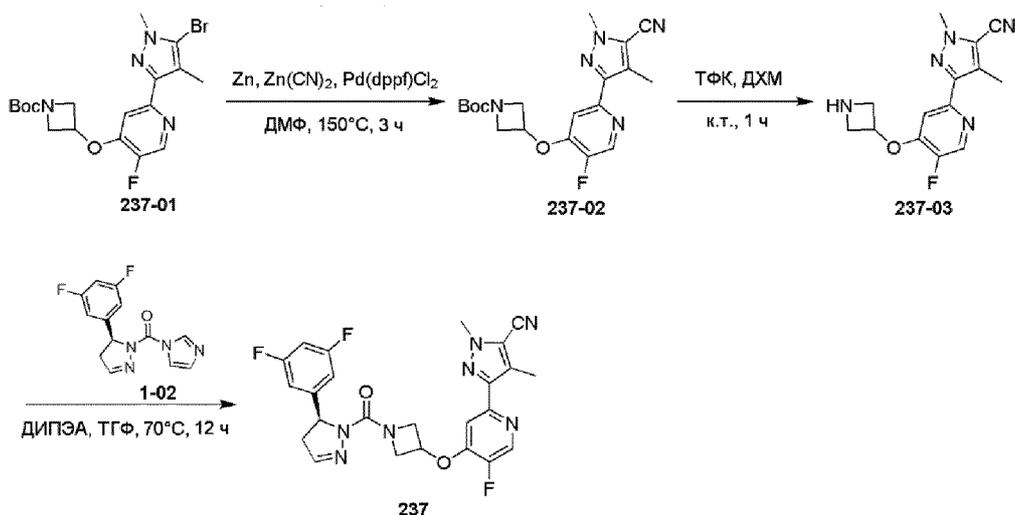


Стадия 1: **227-01** (100 мг, 0,20 ммоль), оксон (300 мг, 0,49 ммоль) помещают в MeOH (5 мл) и H₂O (3 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением **236-01** (70 мг, 66,0%) в виде серого твердого вещества. Масса (m/z) 517,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: **236-01** (70 мг, 0,14 ммоль) и ТФК (3 мл) помещают в ДХМ (5 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме с получением **236-02** (100 мг, неочищенный) в виде желтого масла и используют в реакции на следующей стадии без очистки. Масса (m/z) 417,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3: **236-02** (100 мг, неочищенный), ТЭА (1 мл), **1-02** (30 мг, 0,16 ммоль) помещают в ТГФ (5 мл) под N₂ и всю реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле с получением **236** (20,0 мг, 29,8%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 625,4 $[M+H]^+$.

(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбонитрил (237**)**

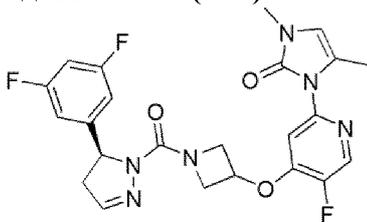


Стадия 1: К раствору соединения **237-01** (360 мг, 815,8 мкмоль) в ДМФ (4 мл) добавляют Zn (160 мг, 2,54 мкмоль), Zn(CN)₂ (192 мг, 1,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (60 мг, 81,6 мкмоль) под Ar. Реакционную смесь перемешивают при 150°C в течение 3 ч. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **237-02** (80 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 388,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: К раствору соединения **237-02** (80 мг, 206,5 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель концентрируют под вакуумом. Неочищенное соединение **237-03** применяют непосредственно на следующей стадии. Масса (m/z) 288,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: К раствору соединения **237-03** (50 мг, 181 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляют соединение **1-02** (52 мг, 181 мкмоль) и ДИПЭА (94 мг, 724,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают пре-ВЭЖХ с получением соединения **237** (68 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 496,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,80 (т, J=1,7 Гц, 1H), 6,77-6,67 (м, 2H), 5,28 (дд, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,13 (тд, J=6,4, 3,3 Гц, 1H), 4,71-4,54 (м, 2H), 4,43-4,21 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,36 (ддд, J=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, J=18,6, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H).

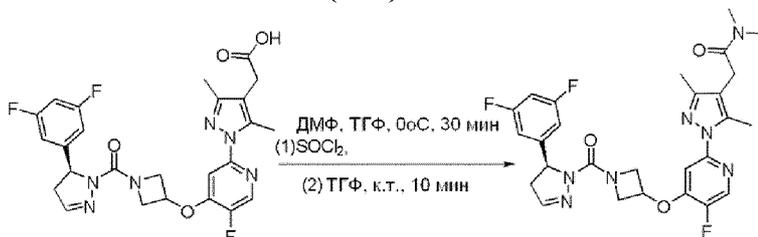
(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (238)



Указанное в заголовке соединение **238** получают из соединения **3-02** с выходом 18,0% по методике, описанной для соединения **167-03**. Масса (m/z) 487,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,22 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,82-6,65

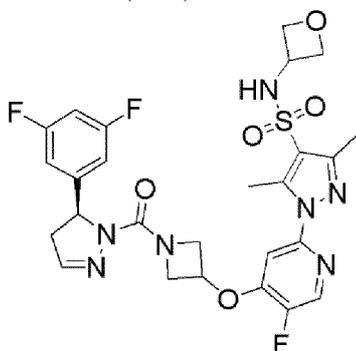
(м, 4H), 6,04 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,11 (тд, $J=6,4$, 3,2 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,31 (т, $J=14,9$ Гц, 2H), 3,44-3,30 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,69 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,8 Гц, 1H), 2,20 (д, $J=1,4$ Гц, 3H).

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N,N-диметилацетамид (239)



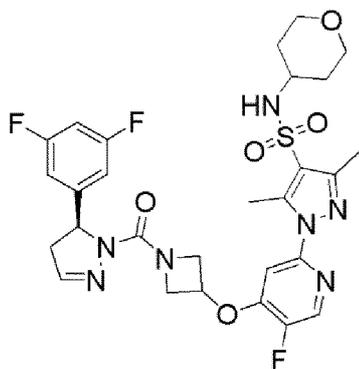
Указанное в заголовке соединение **239** получают с 10,6% выход по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,16 (с, 1H), 7,19 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,77-6,73 (м, 2H), 6,73-6,66 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,6-4,55 (с, 2H), 4,31 (дд, $J=26,0$, 10,4 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,36 (дд, $J=18,4$, 12,3 Гц, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,70 (дд, $J=19,3$, 7,2 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). Масса (m/z) 556,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-N-циклобутил-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид (240)



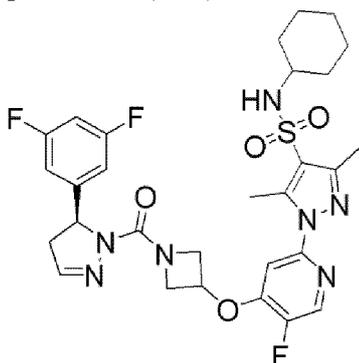
Указанное в заголовке соединение **240** получают из **220-01** с выходом 14,3% по методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 606,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,12 (тт, $J=9,2$, 2,4 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 5,36-5,29 (м, 1H), 5,24 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 4,60-4,46 (м, 4H), 4,39-4,29 (м, 3H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамид (241)



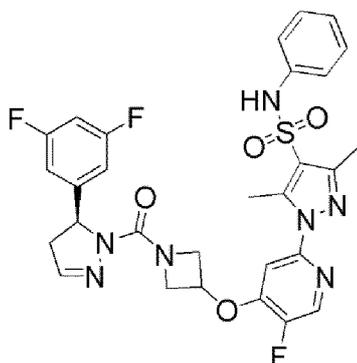
Указанное в заголовке соединение **241** получают из **220-01** с выходом 19,0% по методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 634,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 7,03 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 5,36-5,30 (м, 1H), 5,24 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 4,61-4,40 (м, 2H), 4,19-3,97 (м, 2H), 3,75 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 2H), 3,18 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,65-2,61 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,57 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,48-1,34 (м, 2H).

(S)-N-циклогексил-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид (242)



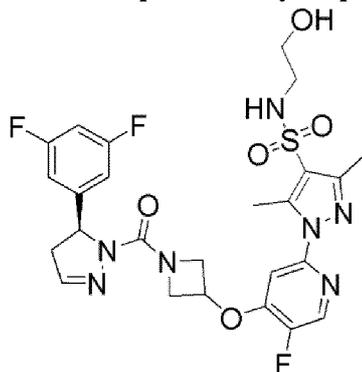
Указанное в заголовке соединение **242** получают из **220-01** с выходом 12,6% по методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 632,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 1H), 7,05-7,00 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 5,37-5,29 (м, 1H), 5,24 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 4,60-4,44 (м, 2H), 4,16-3,99 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,66-1,55 (м, 4H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,20-1,11 (м, 4H), 1,07-1,02 (м, 1H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-N-фенил-1H-пиразол-4-сульфонамид (243)



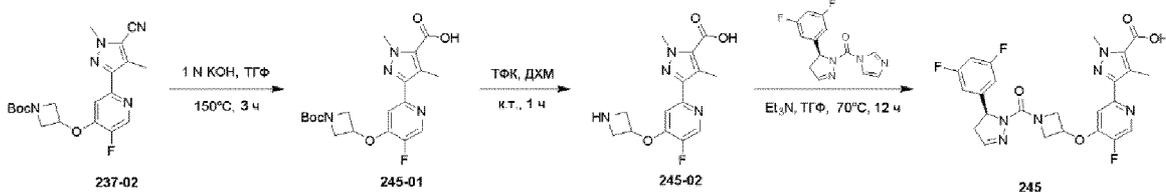
Указанное в заголовке соединение **243** получают из **220-01** с выходом 16,1% по методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 626,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (шс, 1H), 8,45 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,15-7,00 (м, 5H), 6,94-6,88 (м, 2H), 5,32-5,26 (м, 1H), 5,23 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 4,60-4,44 (м, 2H), 4,16-3,99 (м, 2H), 3,44-3,35 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид (244)



Указанное в заголовке соединение **244** получают из **220-01** с выходом 14,6% по методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 594,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,12 (тт, $J=9,2$, 2,4 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,97-6,89 (м, 2H), 5,32 (дд, $J=6,4$, 3,2 Гц, 1H), 5,24 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 4,70 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,61-4,45 (м, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,46-3,36 (м, 3H), 2,83 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (245)



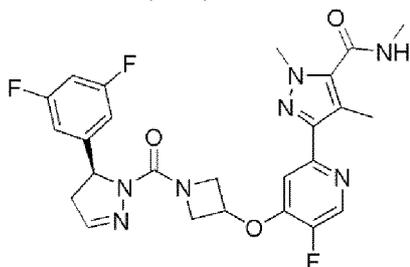
Стадия 1: К раствору соединения **237-02** (1,2 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (20 мл)

добавляют 1 N KOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при 150°C в течение 3 ч. Неочищенную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения **245-01** (400 мг, 32%) получают в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 407,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: К раствору соединения **245-01** (400 мг, 984,2 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляют ТФК (6 мл). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. Растворитель концентрируют под вакуумом. Неочищенное соединение **245-02** применяют непосредственно на следующей стадии. Масса (m/z) 307,1 [M+H]⁺.

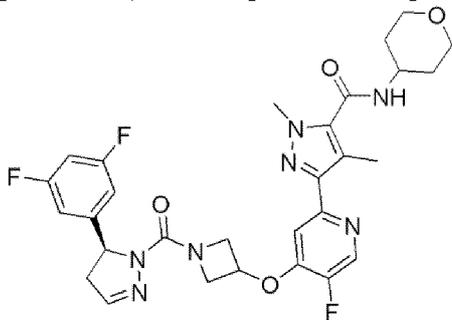
Стадия 3: К раствору соединения **245-02** (235 мг, 848,9 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляют соединение **1-02** (260 мг, 848,9 мкмоль) и Et₃N (430 мг, 4,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают пре-ВЭЖХ с получением соединения **245** (220 мг, 50%) получают в виде белого твердого вещества. Масса (m/z) 515,1 [M+H]⁺.

(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N,1,4-триметил-1H-пиразол-5-карбоксамид (246)



Указанное в заголовке соединение **246** получают из **245** с выходом 54% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 528,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,80 (т, J=1,7 Гц, 1H), 6,77-6,67 (м, 2H), 5,24-5,19 (м, 2H), 4,59-4,51 (м, 2H), 4,20-4,05 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,36 (ддд, J=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,71 (ддд, J=18,6, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

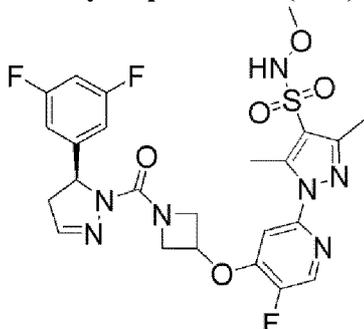
(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (247)



Указанное в заголовке соединение **247** получают из **245** с выходом 27% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 598,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 1H), 6,83-6,62 (м, 4H), 5,82-5,80 (м, 1H),

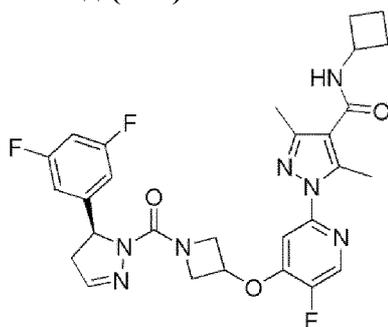
5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,14 (тд, $J=6,5$, 3,4 Гц, 1H), 4,66-4,58 (м, 2H), 4,42-4,31 (м, 1H), 4,31-4,14 (м, 3H), 4,08 (с, 3H), 4,01 (дт, $J=11,9$, 3,5 Гц, 2H), 3,55 (тд, $J=11,7$, 2,2 Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 2H).

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-метокси-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид (248)



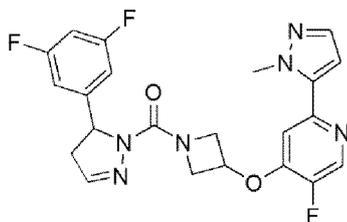
Указанное в заголовке соединение **248** получают из **220-01** с выходом 10,4% по методике, описанной для соединения **220**. Масса (m/z) 580,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,23 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,80 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,78-6,65 (м, 3H), 5,28 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (ддд, $J=10,4$, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 4,70-4,56 (м, 2H), 4,40-4,23 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,36 (ддд, $J=18,4$, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,79-2,65 (м, 1H), 2,47 (с, 3H).

(S)-N-циклобутил-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (249)



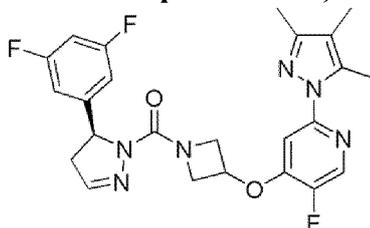
Указанное в заголовке соединение **249** получают из **245** с выходом 39,2% по методике, описанной для соединения **68**. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,20 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,81-6,78 (м, 1H), 6,75 (дт, $J=6,5$, 2,1 Гц, 2H), 6,70 (тт, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 5,71 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,14 (дд, $J=8,8$, 5,0 Гц, 1H), 4,70-4,51 (м, 3H), 4,32 (дд, $J=32,7$, 10,3 Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,7$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,71 (ддд, $J=18,7$, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,50-2,40 (м, 2H), 1,92 (дт, $J=11,0$, 8,8 Гц, 2H), 1,84-1,71 (м, 2H). Масса (m/z) 568,4 $[M+H]^+$.

(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (250)



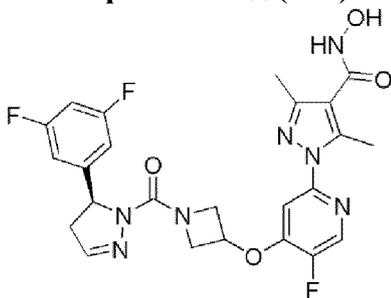
Указанное в заголовке соединение **250** получают по методике, описанной для соединения **3**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,44 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,81 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,75 (дт, $J=6,4, 2,1$ Гц, 2H), 6,70 (тт, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,015-5,04 (м, 1H), 4,66-4,53 (м, 2H), 4,41-4,25 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,37 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,72 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,8$ Гц, 1H). Масса (m/z) 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(3,4,5-триметил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (251)



Указанное в заголовке соединение **251** получают из **3-04** с выходом 10,2% по методике, описанной для соединения **167-03**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,14 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,75 (дт, $J=6,5, 2,0$ Гц, 2H), 6,70 (тд, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,15 (тд, $J=6,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,69-4,55 (м, 2H), 4,31 (дд, $J=30,7, 10,5$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,7, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,7, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,95 (с, 3H). Масса (m/z) 485,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

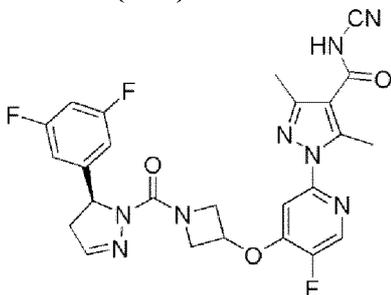
(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-гидрокси-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (252)



Указанное в заголовке соединение **252** получают с 15% выход по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,77-6,74 (м, 2H), 6,73-6,67 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,20-5,09 (м, 2H), 4,71-4,53 (м, 3H), 4,32 (дд, $J=32,1, 10,4$ Гц, 3H), 3,42-3,32 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,44 (с, 3H). Масса (m/z) 530,2

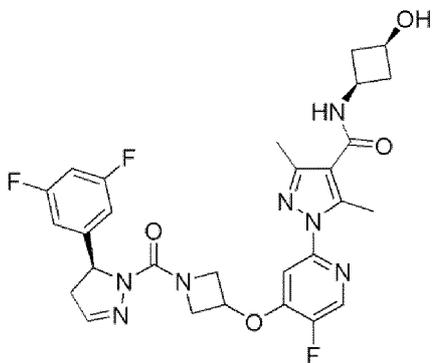
[M+H]⁺.

(S)-N-циано-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (253)



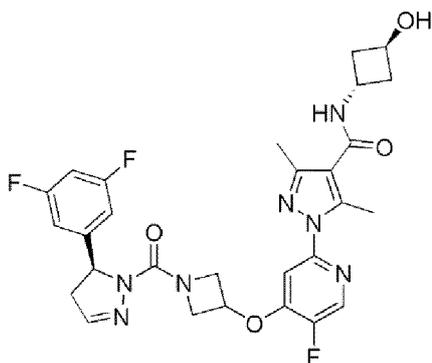
Указанное в заголовке соединение **253** получают с 10,2% выход по методике, описанной для соединения **225**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,22 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H) 7,15 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,81 (т, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,78-6,74 (м, 2H), 6,74-6,68 (м, 1H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,18-5,09(д, *J*=4,1 Гц, 2H), 4,69-4,56 (с, 2H), 4,40-4,23 (м, 2H), 3,37 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,49 (с, 3H). Масса (m/z) 539,3 [M+H]⁺.

1-(4-((1-((S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (254)



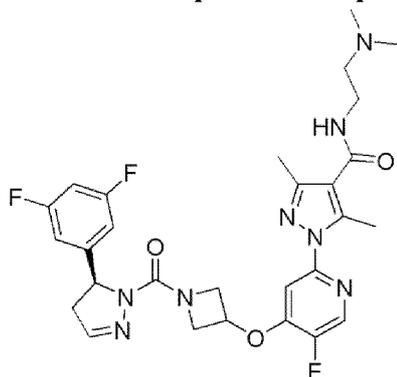
Указанное в заголовке соединение **254** получают с 37,8% выход по методике, описанной для соединения **225**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (с, 1H), 7,15 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,77-6,73 (м, 2H), 6,73-6,66 (м, 1H), 5,72 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,28 (дд, *J*=12,2, 6,4 Гц, 1H), 5,14 (тд, *J*=6,5, 3,4 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,32 (дд, *J*=33,4, 9,1 Гц, 2H), 4,15 (дкв, *J*=14,8, 7,8, 7,3 Гц, 2H), 3,36 (ддд, *J*=18,6, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,91 (дтд, *J*=9,8, 6,9, 3,0 Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,71 (ддд, *J*=18,6, 6,5, 1,7 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 2H). Масса (m/z) 584,4 [M+H]⁺.

1-(4-((1-((S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (255)



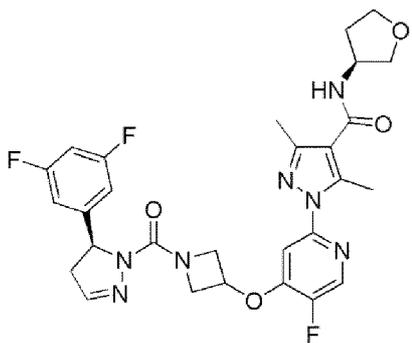
Указанное в заголовке соединение **255** получают с 54,3% выход по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,78-6,73 (м, 2H), 6,70 (тт, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,73 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (ддд, $J=10,3$, 6,5, 4,0 Гц, 1H), 4,69-4,55 (м, 4H), 4,32 (дд, $J=33,4$, 10,2 Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,8 Гц, 2H), 2,53-2,45 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,38-2,30 (м, 2H). Масса (m/z) 584,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (256)



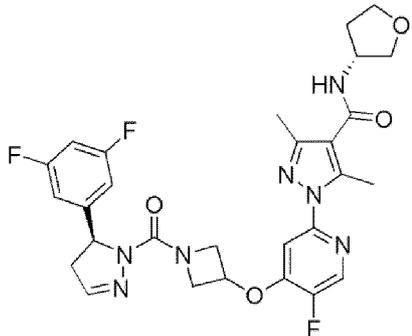
Указанное в заголовке соединение **256** получают с 16% выход по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,11 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,75 (дт, $J=6,4$, 2,1 Гц, 2H), 6,70 (тт, $J=8,8$, 2,3 Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,3 Гц, 1H), 5,14 (дкв, $J=6,7$, 4,0, 3,4 Гц, 1H), 4,72-4,53 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=26,5$, 10,7 Гц, 2H), 3,87 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,41-3,30 (м, 3H), 2,92 (с, 6H), 2,74 (с, 3H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,45 (с, 3H). Масса (m/z) 585,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-((1-((S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (257)



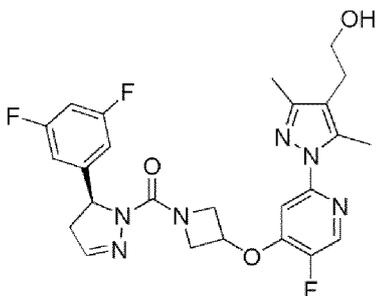
Указанное в заголовке соединение **257** получают с 39,8% выход по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,83-6,66 (м, 4H), 5,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,1$, 6,4 Гц, 1H), 5,14 (тд, $J=6,5$, 3,3 Гц, 1H), 4,78-4,56 (м, 3H), 4,32 (дд, $J=32,6$, 10,6 Гц, 2H), 4,07-3,74 (м, 4H), 3,36 (ддд, $J=18,7$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,42-2,32 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H). Масса (m/z) 584,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-((1-((S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (258)



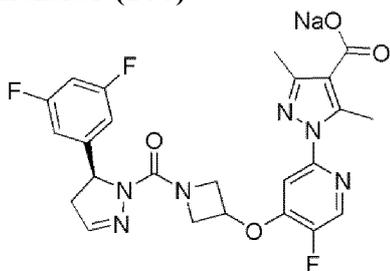
Указанное в заголовке соединение **258** получают с 45,4% выход по методике, описанной для соединения **225**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,20 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,86-6,66 (м, 4H), 5,81 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2$, 6,4 Гц, 1H), 5,15 (тт, $J=6,4$, 4,0 Гц, 1H), 4,81-4,54 (м, 3H), 4,32 (дд, $J=32,2$, 10,3 Гц, 2H), 4,07-3,72 (м, 4H), 3,36 (ддд, $J=18,7$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,71 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,36 (ддт, $J=13,2$, 8,6, 7,1 Гц, 1H), 1,91 (дддд, $J=13,2$, 8,0, 5,4, 3,1 Гц, 1H). Масса (m/z) 584,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил(3-((5-фтор-2-(4-(2-гидроксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (259)



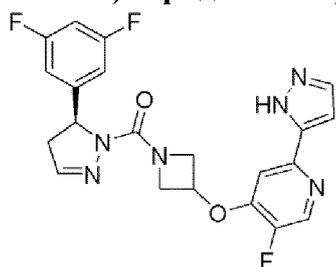
Указанное в заголовке соединение **259** получают с 28,9% выходом по методике, описанной для соединения **202**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,15 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,81-6,64 (м, 4H), 5,32-5,25 (м, 1H), 5,15 (тд, $J=6,5$, 3,3 Гц, 1H), 4,71-4,56 (м, 3H), 4,31 (дд, $J=31,4$, 10,3 Гц, 2H), 3,72 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,76-2,66 (м, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,27 (с, 2H). Масса (m/z) 514,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат (260)



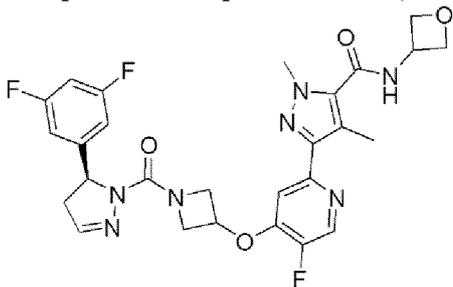
Указанное в заголовке соединение **260** получают из соединения **233**. Масса (m/z) 537,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(S)-5-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((5-фтор-2-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (261)

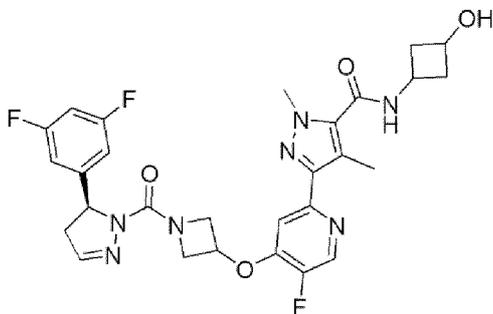


Указанное в заголовке соединение **261** получают из **3-04** с выходом 3,4% по методике, описанной для соединения **3**. Масса (m/z) 443,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,06 (шс, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,39 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 7,03 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,98-6,86 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,37-5,27 (м, 1H), 5,25 (дд, $J=12,0$, 6,4 Гц, 1H), 4,68-4,43 (м, 2H), 4,17-3,97 (м, 2H), 3,39 (ддд, $J=18,4$, 12,0, 1,6 Гц, 1H), 2,64 (ддд, $J=18,4$, 6,4, 1,6 Гц, 1H).

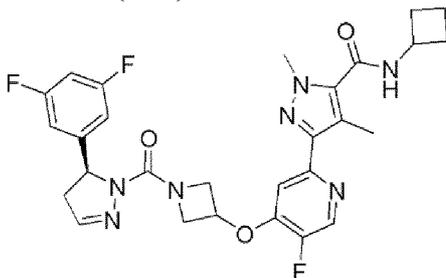
(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-N-(оксетан-3-

ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (262)

Указанное в заголовке соединение **262** получают из **245** с выходом 30% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 570,1 $[M+H]^+$.

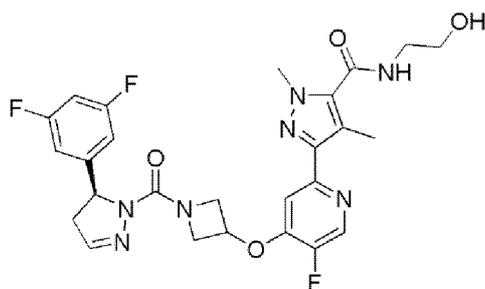
(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-(3-гидроксициклобутил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид (263)

Указанное в заголовке соединение **263** получают из **245** с выходом 31% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 584,1 $[M+H]^+$.

(S)-N-циклобутил-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид (264)

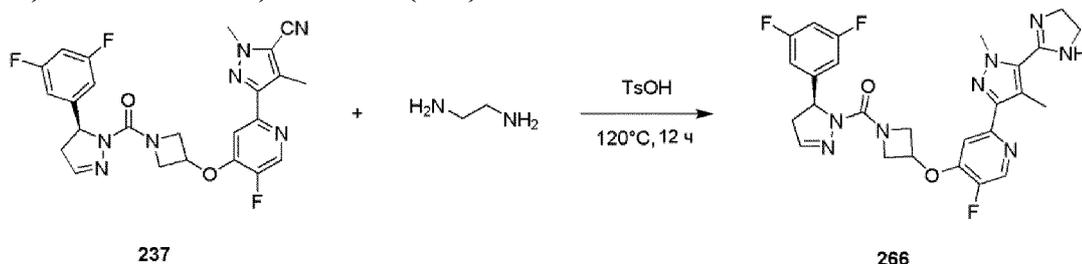
Указанное в заголовке соединение **264** получают из **245** с выходом 29% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 568,1 $[M+H]^+$.

(S)-3-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид (265)



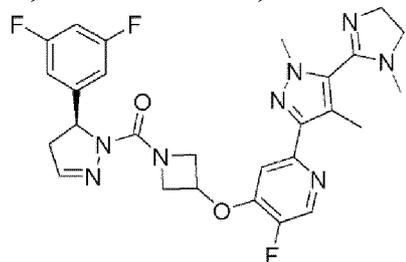
Указанное в заголовке соединение **265** получают из **245** с выходом 22% по методике, описанной для соединения **68**. Масса (m/z) 558,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,86-6,59 (м, 4H), 6,40 (м, 1H), 5,28 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,14 (тд, $J=6,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,62 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,32 (дд, $J=32,8, 10,3$ Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,91-3,80 (м, 2H), 3,65 (кв, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,54 (с, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (266)



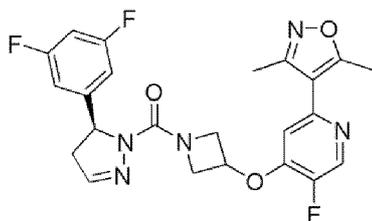
К раствору соединения **237** (30 мг, 60,6 мкмоль) в этан-1,2-диамина (2 мл) добавляют TsOH (105 мг, 605,5 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь очищают пре-ВЭЖХ с получением соединения **266** (4 мг, 12%) в виде белого твердого вещества MS (m/z) 539,1 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(1,4-диметил-5-(1-метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (267)



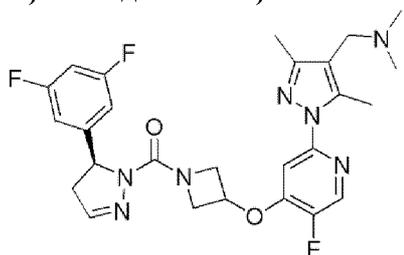
Указанное в заголовке соединение **267** получают из **237** с выходом 8% по методике, описанной для соединения **266**. Масса (m/z) 553,1 $[M+H]^+$.

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (268)



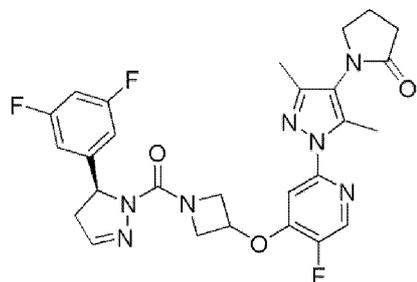
Указанное в заголовке соединение **268** получают из **3-02** с выходом 20,2% по методике, описанной для соединения **3**. МС (m/z) 472,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,08 (тт, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,01-6,98 (м, 2H), 6,91-6,86 (м, 2H), 5,28-5,17 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,07 (д, $J=14,5$ Гц, 2H), 3,36 (ддд, $J=18,4, 12,0, 1,6$ Гц, 1H), 2,62 (ддд, $J=18,7, 6,6, 1,7$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

(S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(3-((2-(4-((диметиламино)метил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)окси)азетидин-1-ил)метанон (269)



Указанное в заголовке соединение **269** получают с выходом 16,8% по методике, описанной для соединения **110**. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,10 (тт, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 5,32 (тт, $J=6,5, 3,6$ Гц, 1H), 5,25 (дд, $J=12,1, 6,6$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,39 (ддд, $J=18,7, 12,1, 1,8$ Гц, 1H), 3,18 (с, 2H), 2,62 (дд, $J=6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 6H). Масса (m/z) 528,2 $[M+H]^+$.

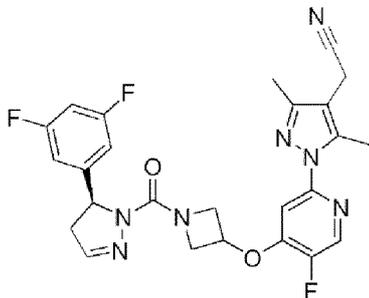
(S)-1-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-он (270)



Указанное в заголовке соединение **270** получают с выходом 20,1% по методике, описанной для соединения **110**. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,40 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,10 (тт, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,93 (квд, $J=6,6, 3,3$ Гц, 2H), 5,34 (тт, $J=6,6, 3,6$ Гц, 1H), 5,25 (дд, $J=12,1, 6,6$ Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,59 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,39 (ддд, $J=18,8, 12,2, 1,8$ Гц, 1H), 2,62 (дд, $J=6,7, 1,8$

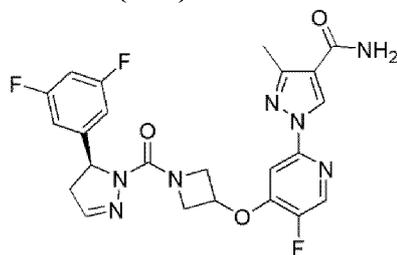
Гц, 1H), 2,42 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,12 (д, $J=6,7$ Гц, 5H). Масса (m/z) 554,2 [M+H]⁺.

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)ацетонитрил (271)



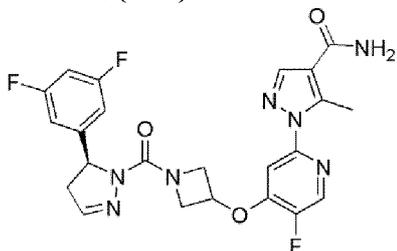
Указанное в заголовке соединение **271** получают с выходом 35,4% по методике, описанной для соединения **110**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,82-6,63 (м, 4H), 5,30-5,23 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,31 (дд, $J=31,6, 10,2$ Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,41-3,30 (м, 1H), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H). Масса (m/z) 510,3 [M+H]⁺

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (272)



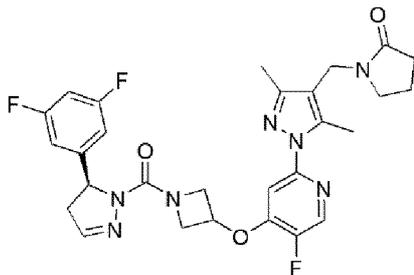
Указанное в заголовке соединение **272** получают с выходом 73,2% по методике, описанной для соединения **110**. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,74 (с, 1H), 8,14 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,85-6,63 (м, 4H), 5,63 (с, 2H), 5,27 (дд, $J=12,1, 6,4$ Гц, 1H), 5,20-5,22 (м, 1H), 4,72-4,58 (м, 2H), 4,32 (дд, $J=30,4, 9,4$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,4, 1,7$ Гц, 1H), 2,55 (с, 3H). Масса (m/z) 500,30 [M+H]⁺.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (273)



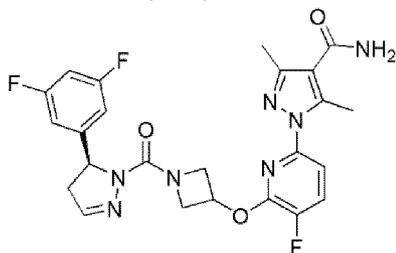
Указанное в заголовке соединение **273** получают с выходом 21,2% по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,23 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,17 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,82-6,65 (м, 4H), 5,61 (м, 2H), 5,27 (дд, $J=12,6$, 6,8 Гц, 1H), 5,18-5,08 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,31 (дд, $J=28,8$, 10,4 Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,1, 1,7 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,70 (ддд, $J=18,7$, 6,4, 1,7 Гц, 1H). Масса (m/z) 500,30 [M+H] $^+$

(S)-1-((1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил)пирролидин-2-он (274)



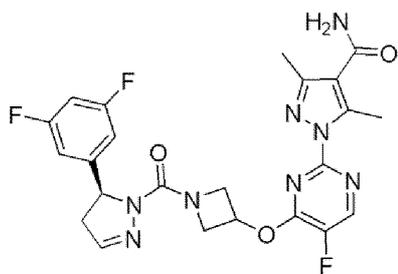
Указанное в заголовке соединение **274** получают с выходом 28,1% по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,82-6,62 (м, 4H), 5,31-5,23 (м, 1H), 5,148-5,10(м, 1H), 4,69-4,54 (м, 2H), 4,39-4,22 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 3,23 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,69 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,7 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,41 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,96 (п, $J=7,6$ Гц, 2H). Масса (m/z) 568,40 [M+H] $^+$

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (275)



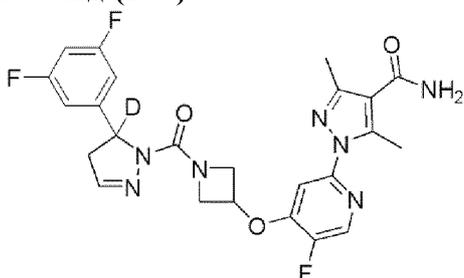
Указанное в заголовке соединение **275** получают с выходом 58,2% по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,53 (дд, $J=9,1$, 8,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,4$, 2,7 Гц, 1H), 6,79-6,74 (м, 3H), 6,72-6,65 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,40-5,34 (м, 1H), 5,27 (дд, $J=12,2$, 6,5 Гц, 1H), 4,65-4,52 (м, 2H), 4,38-4,22 (м, 2H), 3,34 (ддд, $J=18,6$, 12,2, 1,7 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,69 (ддд, $J=18,6$, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H). Масса (m/z) 514,3 [M+H] $^+$

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (276)



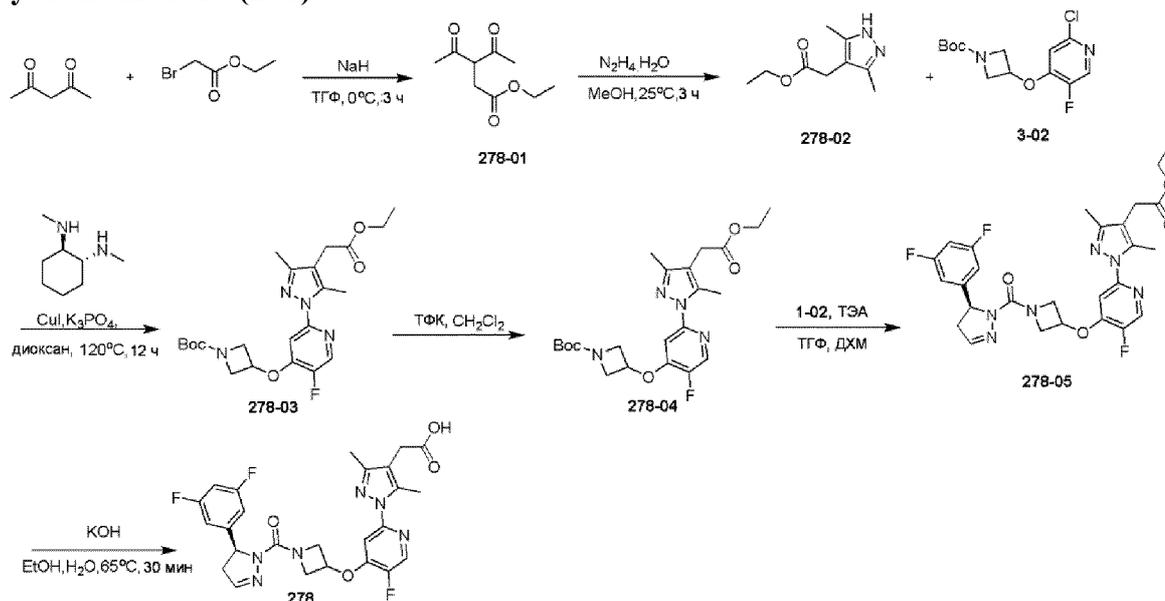
Указанное в заголовке соединение **276** получают с выходом 82,3% по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,46 (с, 1H), 6,84-6,64 (м, 4H), 5,62 (с, 2H), 5,52 (тт, $J=6,6, 4,0$ Гц, 1H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,70-4,55 (м, 2H), 4,31 (дд, $J=28,4, 10,5$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,70 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H). Масса (m/z) 515,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил-5-d)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид (277)



Указанное в заголовке соединение **277** получают с выходом 26% по методике, описанной для соединения **110**. Масса (m/z) 515,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота (278)



Стадия 1: Пентан-2,4-дион (10 г, 100 ммоль) растворяют в 100 мл сухого ТГФ, NaH (3,6 г, 150 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору при 0°C, смесь

перемешивают в течение 1 ч. Затем этил 2-бромацетат (16,7 г, 100 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору, смесь перемешивают в течение 3 ч. Смесь добавляют в воду и экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает соединение **278-01** (15 г, 80,6%) в виде желтого масла. Масса (m/z) 186,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: **278-01** (15 г, 80,6 ммоль), $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 г, 120 ммоль) помещают в MeOH (200 мл). Смесь перемешивают при к.т. в течение 3 ч, добавляют воду и экстрагируют ДХМ, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает указанное в заголовке соединение **278-02** (10 г, 79,4%) в виде желтого масла. Масса (m/z) 183,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

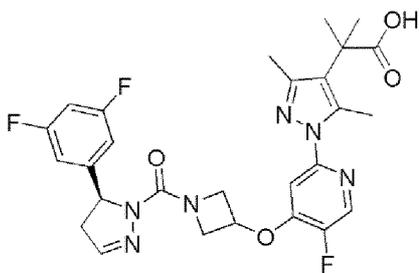
Стадия 3: **278-02** (10 г, 33,1 ммоль) и **3-02** (10 г, 54 ммоль) растворяют в 200 мл сухого диоксан, CuI (10,7 г, 56,3 ммоль), K_3PO_4 (12 г, 56,3 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (7,9 г, 56,3 ммоль) добавляют к вышеуказанному раствору, смесь перемешивают в течение 12 ч при 120°C. Добавляют воду и экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает соединение **278-03** (6 г, 40,5%). Масса (m/z) 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: **278-03** (1 г, 2,23 ммоль) растворяют в 10 мл ДХМ, трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляют, смесь перемешивают при к.т. в течение 30 мин. Концентрируют с получением желаемого продукта **278-04**, который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 5: **278-04** (неочищенный), **1-02** (616 мг, 2,23 ммоль) и ТЭА (1 мл) растворяют в ТГФ (30 мл), ДМФ (5 мл) и перемешивают при 65°C в течение 6 ч. Смесь экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле дает указанное в заголовке соединение **278-05** (600 мг, 49,5%). Масса (m/z) 556,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

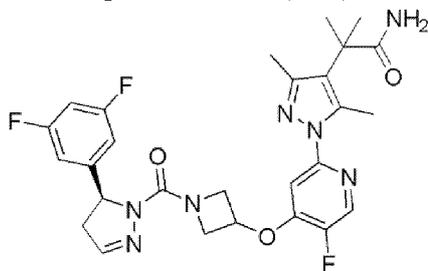
Стадия 6: **278-05** (600 мг, 1,08 ммоль), растворяют в EtOH (10 мл), добавляют КОН (5 мл, 2M), перемешивают при 65°C в течение 12 ч. Добавляют воду и экстрагируют ЭА, промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Очищают преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **278** (300 мг, 52,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,08 (тт, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,00-6,99 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 2H), 5,29 (тт, $J=6,5, 3,5$ Гц, 1H), 5,21 (дд, $J=12,1, 6,6$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). Масса (m/z) 528,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпропановая кислота (279)



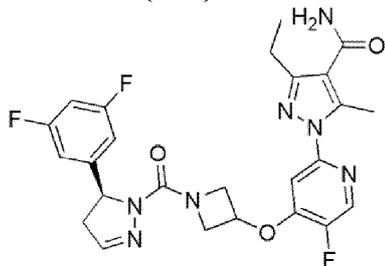
Указанное в заголовке соединение **279** получают с выходом 15,8% по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,08 (тт, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,01-6,99 (м, 1H), 6,93-6,83 (м, 2H), 5,28 (дкв, $J=6,4, 3,3, 2,9$ Гц, 1H), 5,21 (дд, $J=12,1, 6,6$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,35-3,20 (м, 1H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,45 (с, 6 H). Масса (m/z) 557,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(S)-2-(1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпропанамид (280)



Указанное в заголовке соединение **280** получают с выходом 16,3% по методике, описанной для соединения **68**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,17 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,84-6,63 (м, 4H), 5,59 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,5$ Гц, 1H), 5,14 (тт, $J=6,4, 4,0$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,30 (дд, $J=32,0, 10,2$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$ Гц, 1H), 2,69 (ддд, $J=18,6, 6,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,58 (с, 6H). Масса (m/z) 556,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-1-(4-((1-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)азетидин-3-ил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-3-этил-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (281)



Указанное в заголовке соединение **281** получают с выходом 25,2% по методике, описанной для соединения **110**. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,20 (с, 1H), 7,17 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,84-6,65 (м, 4H), 5,58 (с, 2H), 5,26 (дд, $J=12,2, 6,4$ Гц, 1H), 5,14 (тд, $J=6,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,31 (дд, $J=34,9, 9,8$ Гц, 2H), 3,35 (ддд, $J=18,6, 12,2, 1,7$

Гц, 1Н), 2,85 (кв, $J=7,5$ Гц, 2Н), 2,78 (с, 3Н), 2,70 (ддд, $J=18,6$, 6,4, 1,7 Гц, 1Н), 1,31 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н). Масса (m/z) 510,1 $[M+H]^+$.

Протокол для клеток HT29 0FBS анализ in vitro

1. Материалы

Клеточная линия: HT-29 (ATCC® HTB-38™)

Культуральная среда: McCoy's 5A, Gibco, Кат. № 16600-082

FBS, Gibco, Кат. № 10099-141C

Трипсин: Gibco, Кат. № 25200-056

DMCO: Sigma, Кат. № 67-68-5, 1L

Планшет для анализа: Corning#3903

Планшет для разведения соединения: Corning#3357

Индукторы: TNF α , GenScript, Кат. № Z01001-50,

SmacM, Кат. № HY-15989, MedChemExpress (MCE)

Z_VAD FMK, TargetMol, T6013

Набор Cell Titer-Glo® Luminescent Cell Viability Assay Kit: Promega, Кат. № G7573

EnVision: PerkinElmer, 2105-0010

2. Посев клеток HT-29

1) Клетки HT-29 проверяют каждый день, чтобы убедиться, что они здоровы и растут, как ожидается. Их делят субкультивированием, когда они примерно на 80% конфлюэнтны.

2) Сначала предварительно нагревают питательную среду McCoy's 5A (Gibco, Кат. № 16600-082) с 10% FBS (Gibco, Кат. № 10099-141C) на водяной бане при 37°C, по меньшей мере, 30 мин.

3) Выращивают клетки до желаемой степени конфлюентности 80% в колбе T75, среду аспирируют и дважды промывают теплым PBS.

4) Добавляют 2-3 мл свежего теплого раствора трипсина (Gibco, Кат. № 25200-056). Переносят колбу в инкубатор при 37°C.

5) Через 5 минут, стучат по стенке колбы и осматривают колбу под микроскопом на наличие подъема. При необходимости возвращают клетки в инкубатор еще на 5-10 минут, время от времени постукивая, пока не будет завершен подъем.

6) Быстро нейтрализуют реакцию трипсина добавлением 6-9 мл среды для культивирования клеток, затем переносят клетки в стерильные 15 мл конические пробирки. Осаждают клетки центрифугированием при 300 x g в течение 7 минут, затем декантируют супернатант.

7) Ресуспенсируют клетки в свежей среде для культивирования клеток. Проводят подсчет клеток с помощью гемоцитометра.

8) Высевают 100 мкл 5000 клеток в каждую лунку стерильного 96-луночного планшета для культивирования клеток (Corning 3903) и культивируют в течение ночи при 37°C с 5% CO₂.

3. Титрование соединений и обработка клеток HT-29

1) Все партии соединений (CPD) (например, соединение 1-281) растворяют в ДМСО (диметилсульфоксиде) в виде 20 мМ маточного раствора.

2) Берут 3 мкл 20 мМ исходного раствора CPD к 27 мкл ДМСО и хорошо перемешивают, продолжают титрование в соотношении 1:3 (20 мкл CPD+40 мкл ДМСО), например, с получением растворов CPD при 6,6 мМ, 2,2 мМ, и т.д., пока не закончатся 10 точек.

3) Вынимают планшеты для анализа с клетками HT-29 из инкубатора, удаляют всю культуральную среду, затем промывают 1 раз 1xPBS и меняют на свежую среду McCoy's 5A, не содержащую FBS, с коктейлем TNF- α (10 нг/мл), миметиком SMAC (6 мкМ) и zVAD-FMK (10 мкМ) для стимуляции клеток HT-29 для повышения уровня pRIPK1 и некроптоза.

4) Добавляют 0,5 мкл разведенного соединения в соответствующие 96-луночные планшеты для анализа.

5) Инкубируют планшеты для анализа в течение 20 часов при 37°C с 5% CO₂.

4. Проведение определения жизнеспособности клеток HT-29 после обработки соединениями

1) Люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® применяют для определения уровней АТФ жизнеспособных клеток HT-29.

2) Перед использованием уравнивают буфер CellTiter-Glo® и лиофилизированный субстрат до комнатной температуры.

3) Ресуспендируют субстрат CellTiter-Glo® с буфером CellTiter-Glo®, осторожно встряхивают до получения гомогенного раствора.

4) Пипетируют 20 мкл смеси фермент/субстрат с помощью многоканальной пипетки в 96-луночные планшеты для анализа со стадии 5) на стадии титрования соединений и стадии обработки.

5) Помещают планшеты на орбитальный шейкер и смешивают содержимое в течение 3 минут, чтобы вызвать лизис клеток.

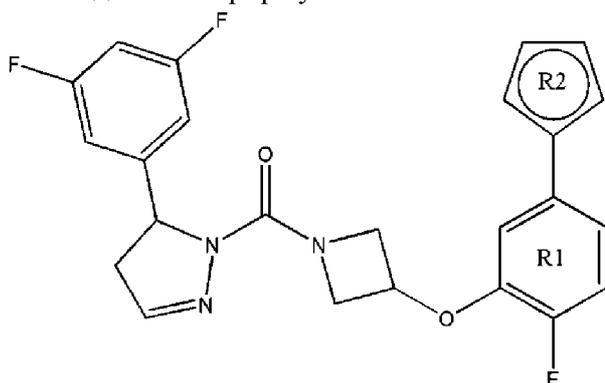
6) Затем планшеты инкубируют при температуре в течение 10 минут, чтобы стабилизировать люминесцентный сигнал.

7) Считывают и записывают сигнал люминесценции с помощью EnVision.

8) Среднее геометрическое EC₅₀ соединений рассчитывают по 10 точкам ответа на дозу дважды. Ингибирующая RIP1 активность соединений 1-281 суммирована в таблицах 2 и 4. В таблицах 2 и 4 активность представлена следующим образом: +++=0,1 нМ ≤ EC₅₀<100 нМ; ++=100 нМ ≤ EC₅₀<1000 нМ; +=1000 нМ ≤ EC₅₀<10000 нМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

R1 представляет собой 1-F замещенный C6 арилом, содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и

R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила;

или его соль, гидрат или стереоизомер.

2. Соединение по п. 1 отличающееся тем, что:

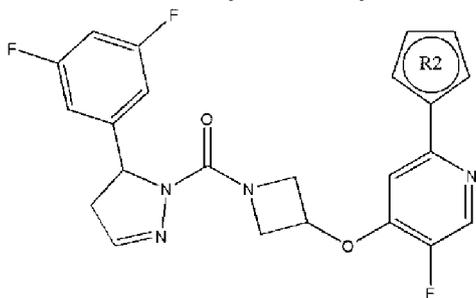
заместители R2 независимо представляют собой C0-C6: альдегид, альдимин, алканоилокси, алкокси, алкоксикарбонил, алкилокси, алкил, алкенил, алкинил, амин, азо, галогены, карбамоил, карбонил, карбоксамидо, карбоксил, цианил, сложный эфир, галоформил, гидропероксил, гидроксил, имин, изоцианид, изоцианат, N-трет-бутоксикарбонил, нитрат, нитрил, нитрит, нитро, нитрозо, фосфат, фосфоно, сульфид, сульфонил, сульфо, сульфгидрил, тиол, тиоцианил, трифторметил или трифторметилый эфир (OCF₃);

R1 содержит N2, N4 или N2/N4;

R2 содержит N1, N1/N2, N2/N3, N3/N4, N2/N5; N2/N4, S2/N4, N2/S4, S3/N4, N2/S3, N3/O4, N2/N3/S5, N2/N3/O5, N2/N3/N5 или N2/N3/N4; или

любая комбинация вышеперечисленных заместителей.

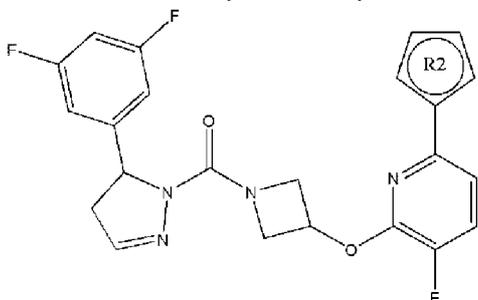
3. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул II(1):



II(1)

где R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

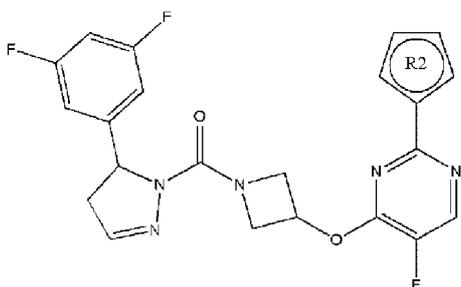
4. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул II(2):



II(2)

отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

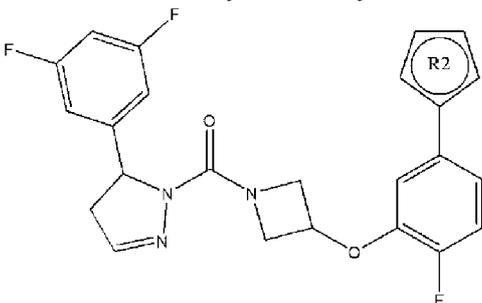
5. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул II(3):



II(3)

отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

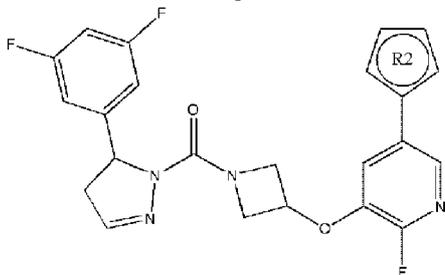
6. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул II(4):



II(4)

отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

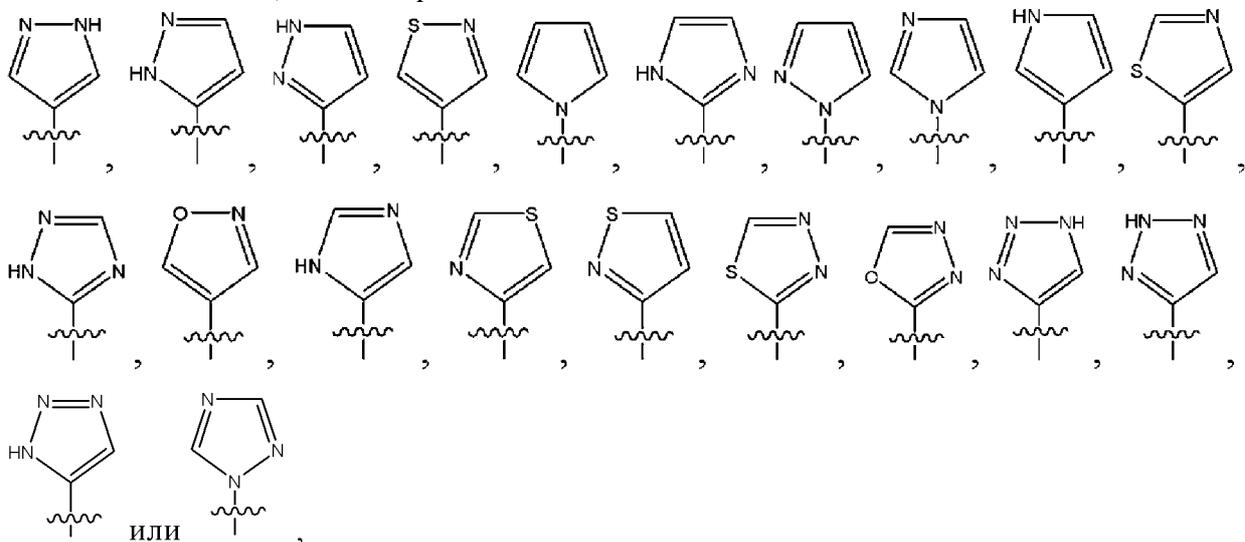
7. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул II(5):



II(5)

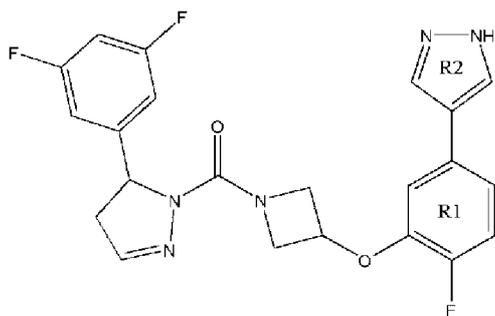
отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил, содержащий 1, 2 или 3 N гетероатома, или 1 или 2 N гетероатома и O или S гетероатом, замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

8. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по любому из пп. 1 и 3-7, отличающееся тем, что R2 представляет собой



замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

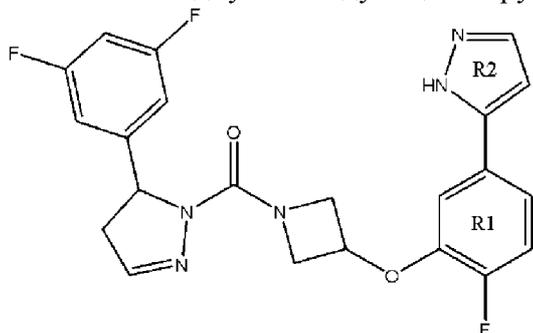
9. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул III(1):



III(1)

отличающееся тем, что R1 представляет собой 1-F замещенный C6 арил, содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил такой, как представлен в структурной формуле III(1), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

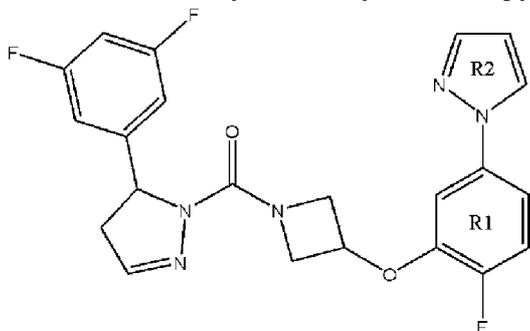
10. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул III(2):



III(2)

отличающееся тем, что R1 представляет собой 1-F замещенный C6 арил, содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил такой, как представлен в структурной формуле III(2), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

11. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул III(3):

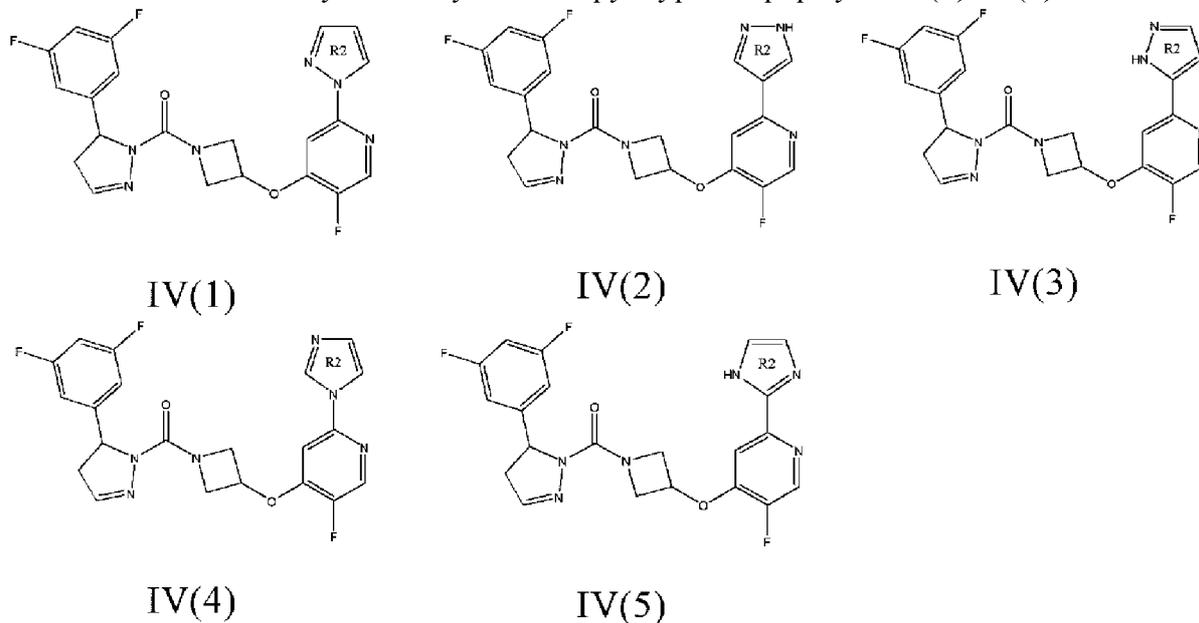


III(3)

отличающееся тем, что R1 представляет собой 1-F замещенный C6 арил,

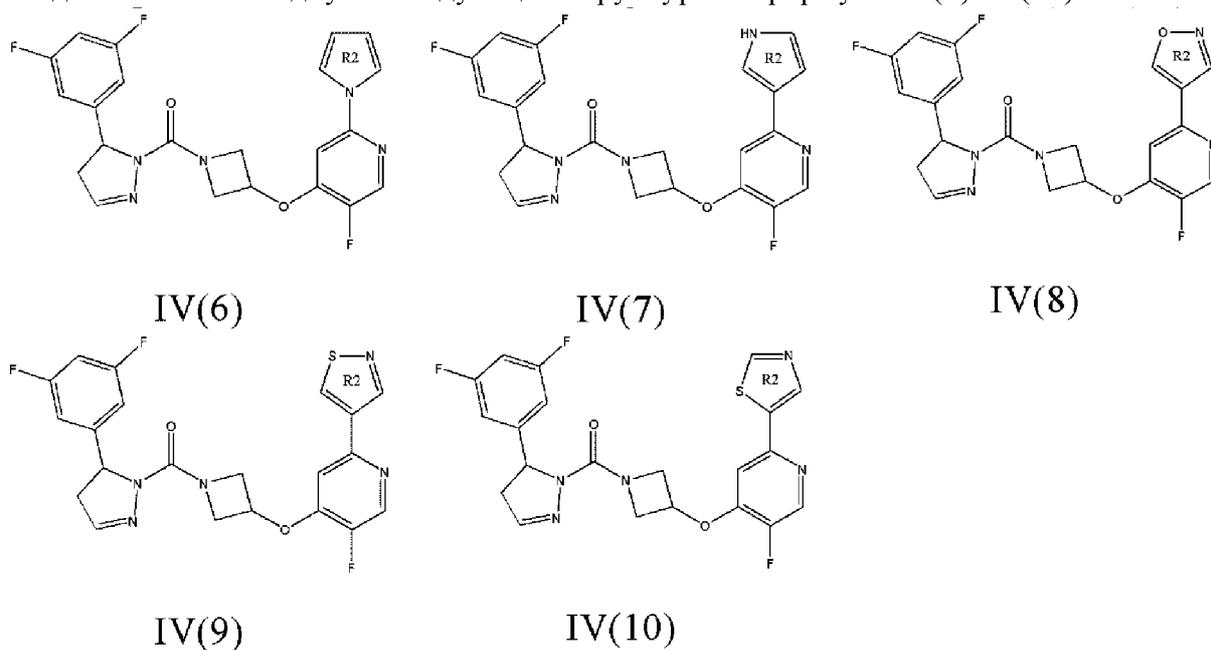
содержащий 0, 1 или 2 N гетероатома; и отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил такой, как представлен в структурной формуле III(3), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

12. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формуле IV(1)-IV(5):



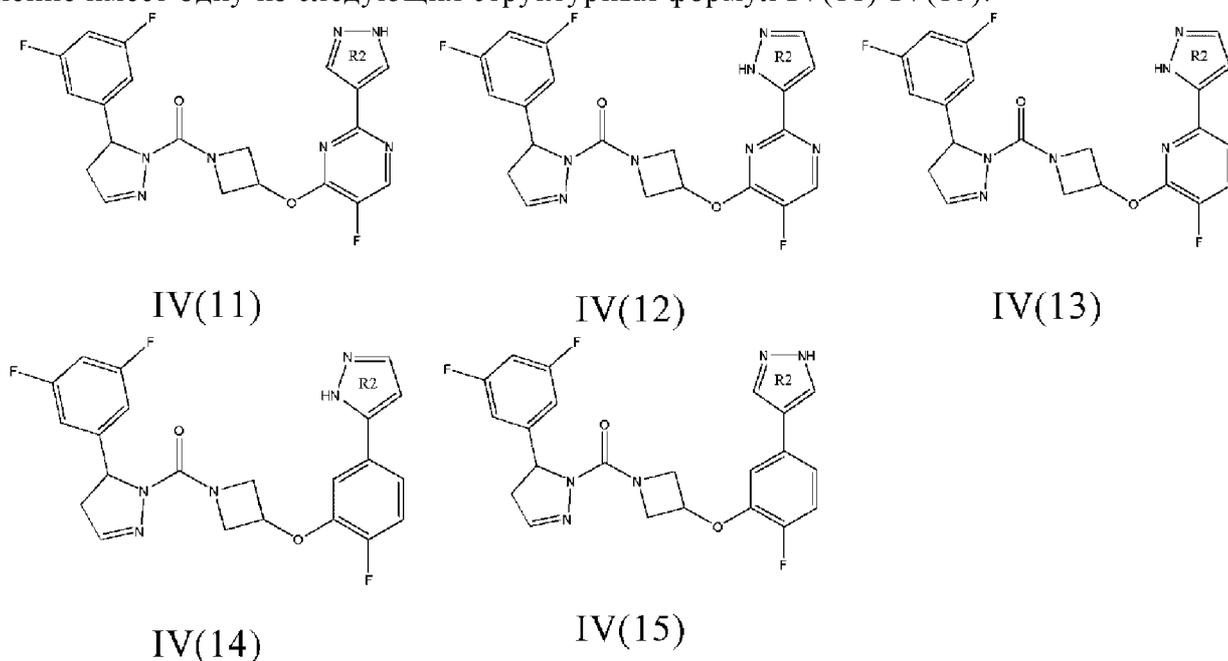
отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил такой, как представлен в структурной формуле IV(1)-IV(5), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

13. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формуле IV(6)-IV(10):



отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил такой, как представлен в структурной формуле IV(6)-IV(10), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

14. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет одну из следующих структурных формул IV(11)-IV(15):



отличающееся тем, что R2 представляет собой C5 арил такой, как представлен в структурной формуле IV(11)-IV(15), замещенный 0-3 заместителями, выбранными из галогенида, необязательно замещенного N, S или O, и необязательно замещенного гидрокарбила.

15. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по любому из пп. 1 и 3-14, отличающееся тем, что R2 представляет собой замещенный 0-3 R^a, где R^a, в каждом случае, независимо выбран из:

галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)(C₁-C₆ алкила), -C(=O)(C₃-C₆ циклоалкила), -C(=O)(3-6-членного гетероциклила), =O, -NO₂, -C(=O)OR^s, -C(=O)NR^pR^q, -NR^pR^q, -NR^pC(=O)R^s, -NR^pC(=O)OR^s, -NR^pC(=O)NR^qR^r, -NR^pS(=O)_wR^s, -OR^s, -OC(=O)R^s, -OC(=O)OR^s, -OC(=O)NR^pR^q, -S(=O)_wR^s и -S(=O)_wNR^pR^q; где

C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, C₂-C₆ алкенил и C₁-C₆ алкокси из R^a, C₁-C₆ алкил из -C(=O)(C₁-C₆ алкила), C₃-C₆ циклоалкил из -C(=O)(C₃-C₆ циклоалкила), и 3-6-членный гетероциклил из -C(=O)(3-6-членный гетероциклил) каждый необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, =O, -C(=O)R^s, -C(=O)OR^s, -C(=O)NR^pR^q, -NR^pR^q, -NR^pC(=O)R^s, -NR^pC(=O)OR^s, -NR^pC(=O)NR^qR^r, -NR^pS(=O)_wR^s, -OR^s, -OC(=O)R^s, -OC(=O)OR^s, -OC(=O)NR^pR^q, -S(=O)_wR^s, -S(=O)_wNR^pR^q, C₃-C₆ циклоалкил и 3-6-членного гетероциклила; где

R^p, R^q, R^r и R^s, в каждом случае, каждый независимо выбран из водорода, OH,

NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила; где

$\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил из любого из R^p , R^q , R^r и R^s необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$, $-\text{C}(=\text{O})(3\text{-}6\text{-членного гетероциклила})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила})$, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, фенила и 3-6-членного гетероциклила; и где

w представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

16. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по любому из пп. 1 и 3-15, отличающееся тем, что R_2 представляет собой замещенный 1-3 R^a , где R^a , в каждом случае, независимо выбран из: галогена; циано; 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкила})$; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ циклоалкила})$; $-\text{C}(=\text{O})(4\text{-}6\text{-членного гетероциклила})$; 3-4-членного циклоалкила;

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^s$, где R^s представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил;

$\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, необязательно замещенный OH , NH_2 , циано, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилем, 3-4-членным циклоалкилом, 4-6-членным гетероциклилом, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})(4\text{-}6\text{-членным гетероциклилом})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$;

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^p\text{R}^q$, где R^p и R^q каждый независимо выбран из H ; OH ; CN ; 4-6-членного гетероциклила; $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, необязательно замещенного OH ; и 3-4-членного циклоалкила, необязательно замещенного OH ;

$-\text{NR}^p\text{R}^q$, где R^p и R^q каждый независимо выбран из H , OH , $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, необязательно замещенного OH , 3-4-членного циклоалкила или 6-членного гетероциклила;

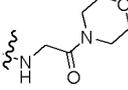
$-\text{NR}^p\text{C}(=\text{O})\text{NR}^q\text{R}^r$, где R^p , R^q и R^r каждый независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;

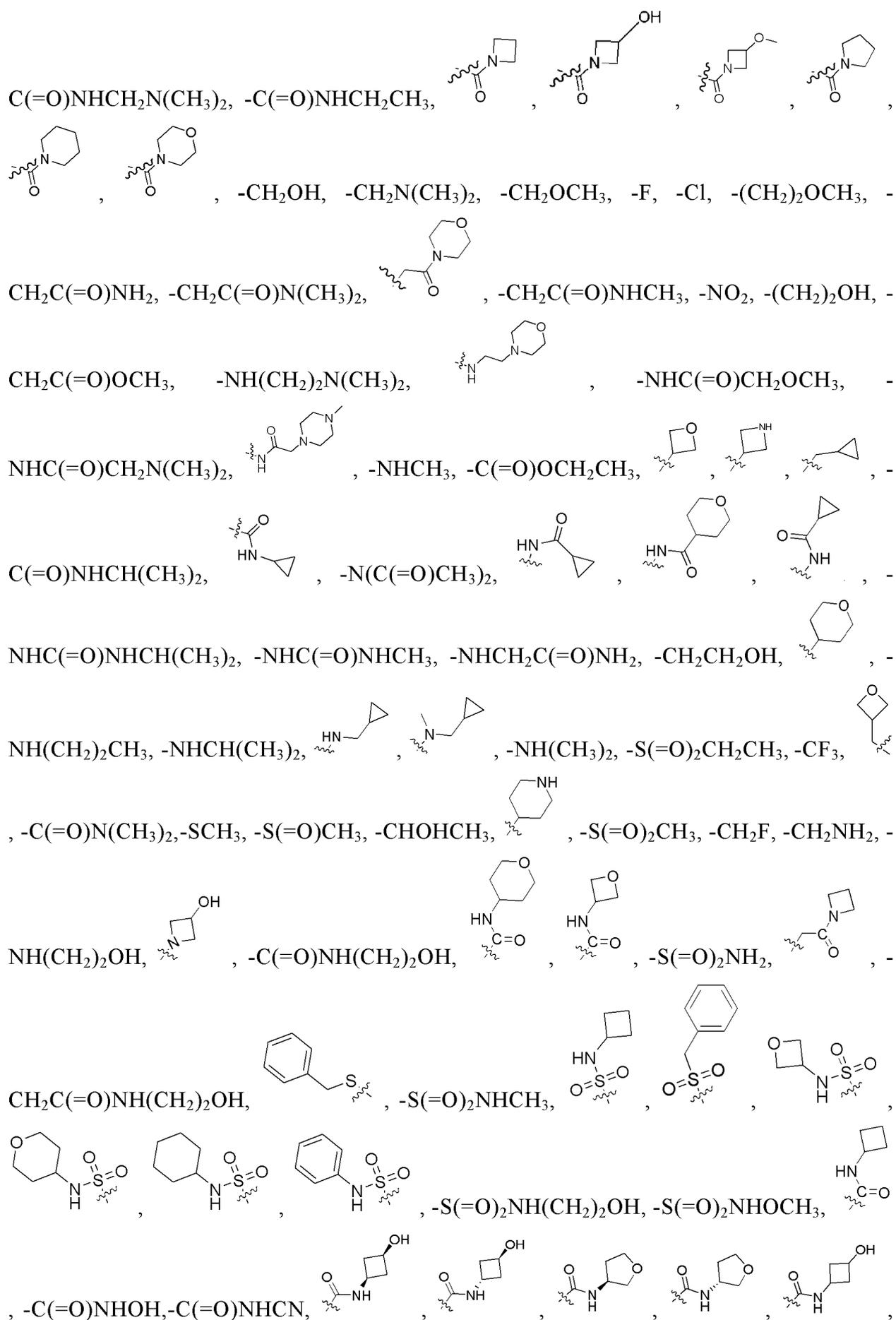
$-\text{NR}^p\text{C}(=\text{O})\text{R}^s$, где R^p выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, и R^s выбран из $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и 3-4-членного циклоалкила;

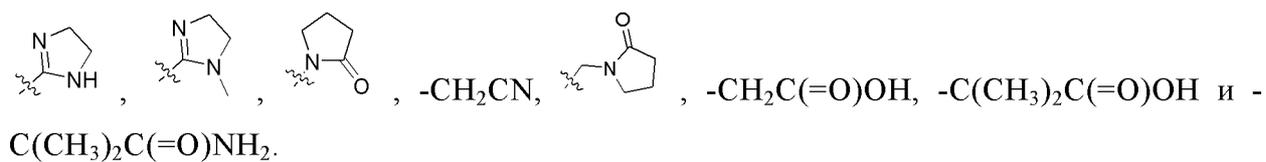
$-\text{S}(=\text{O})_w\text{R}^s$, где R^s выбран из $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, необязательно замещенного фенилом или NH_2 , и где w равно 0 или 2; и

$-\text{S}(=\text{O})_w\text{NR}^p\text{R}^q$, где R^p и R^q каждый независимо выбран из H , 3-6-членного циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, необязательно замещенного OH , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксила или фенила, и где w равно 2.

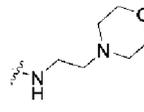
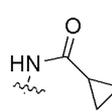
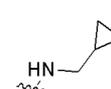
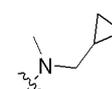
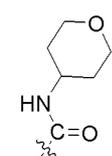
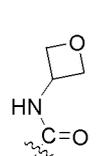
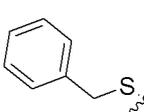
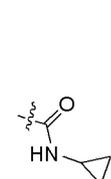
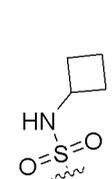
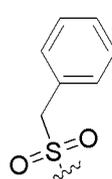
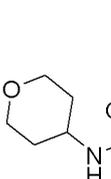
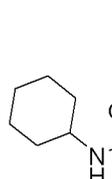
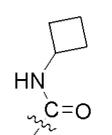
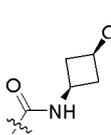
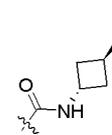
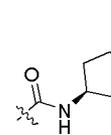
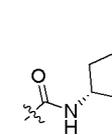
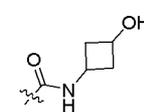
17. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по любому из пп. 1 и 3-16, отличающееся тем, что R_2 представляет собой замещенный 1-3 R^a , где R^a , в каждом случае, независимо выбран из метила, этила, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$,

$\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, , $-\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

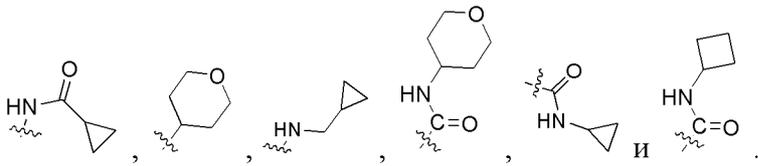



 , $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

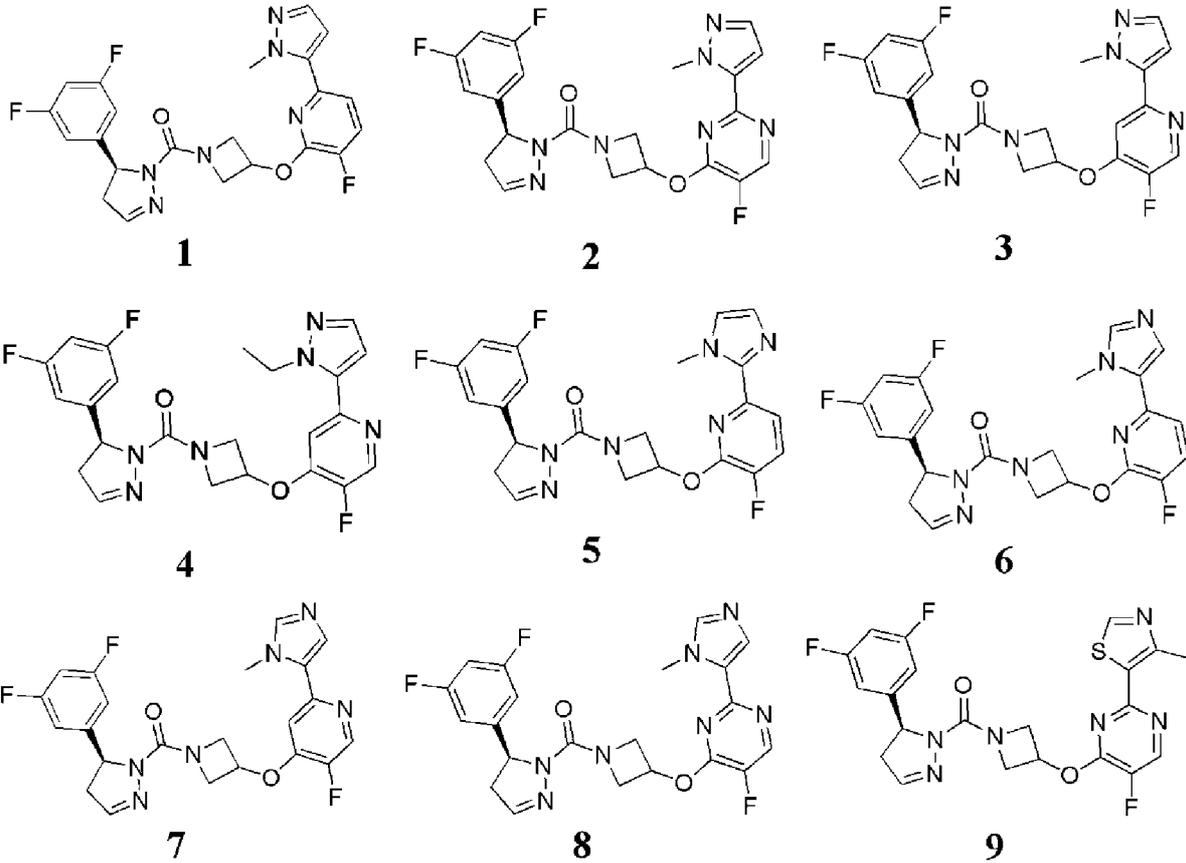
18. Соединение по любому из пп. 1 и 3-17, отличающееся тем, что R2 представляет собой замещенный 1-3 R^a, где R^a, в каждом случае, независимо выбран

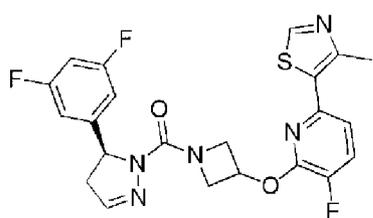
из метил, этил, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, , , , $-\text{N}(\text{C}=\text{O})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, , $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, , $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, , , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{SCH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, CH_2OH , , $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, CH_2F , $-\text{NHCH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, , , $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, ; $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, , , , , , $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHOCH}_3$, , $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, , , , , , $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{CN}$.

19. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по любому из пп. 1 и 3-18, отличающееся тем, что R2 представляет собой замещенный 1-3 R^a, где R^a, в каждом случае, независимо выбран из метила, этила, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{NHCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{SCH}_3$, CONHCH_3 , $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, , , ,

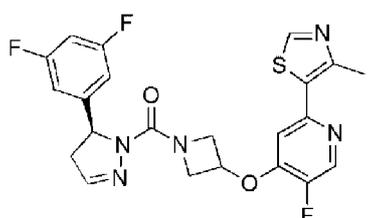


20. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет структуру, выбранную из:

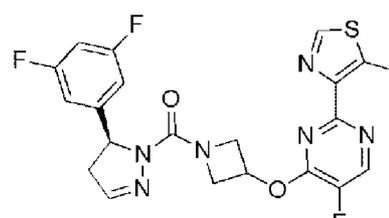




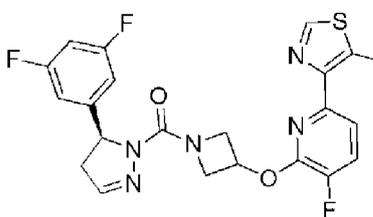
10



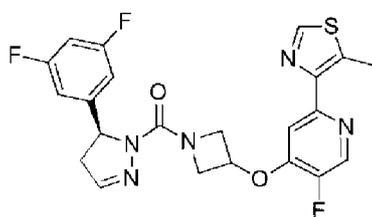
11



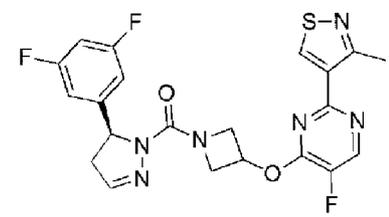
12



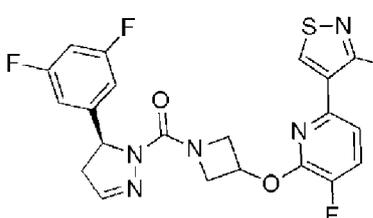
13



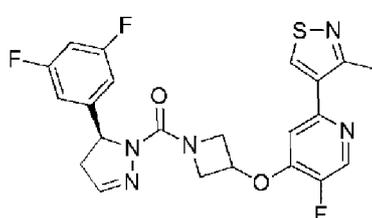
14



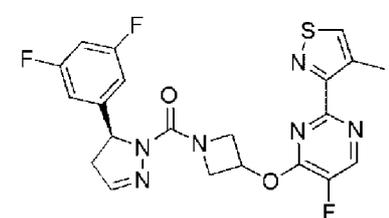
15



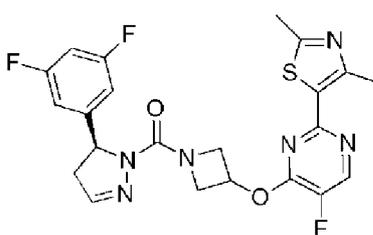
16



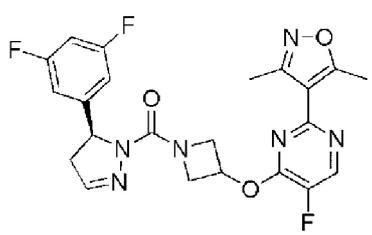
17



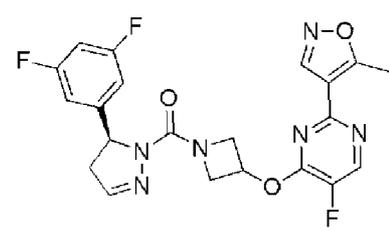
18



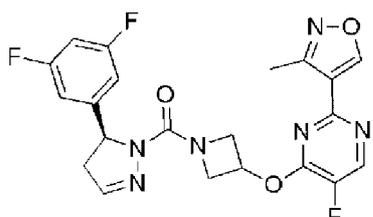
19



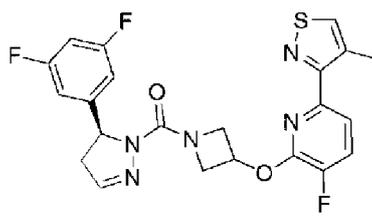
20



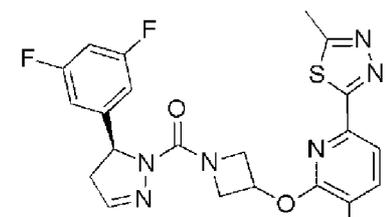
21



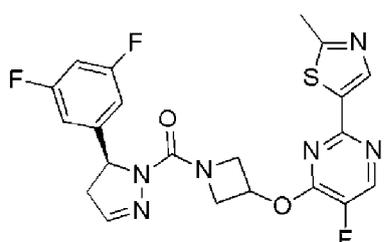
22



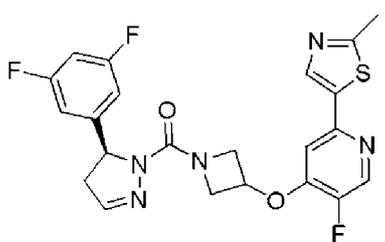
23



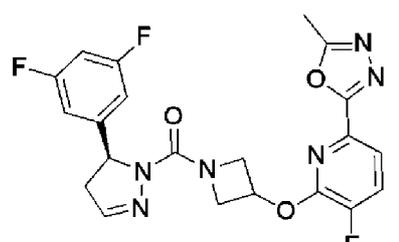
24

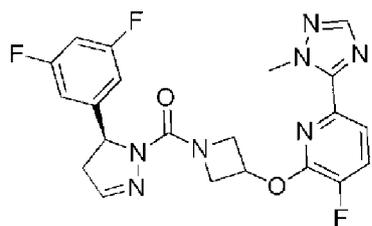
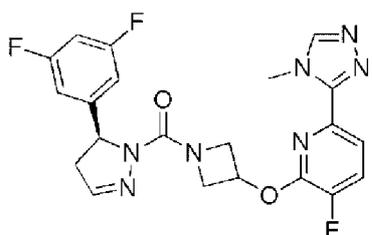
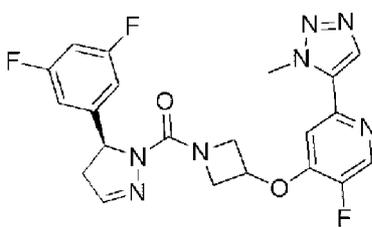
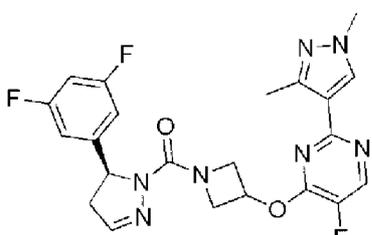
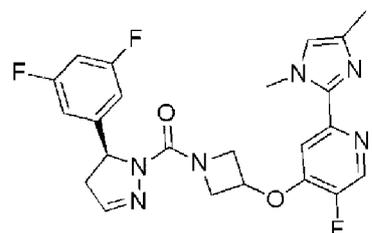
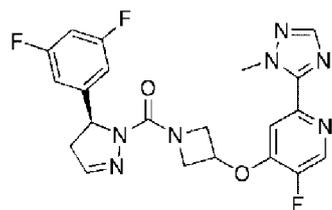
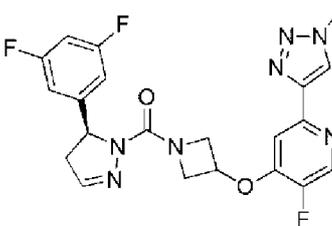
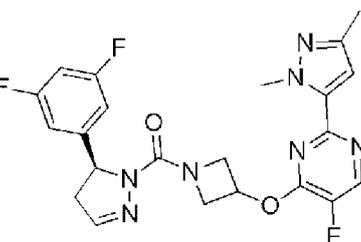
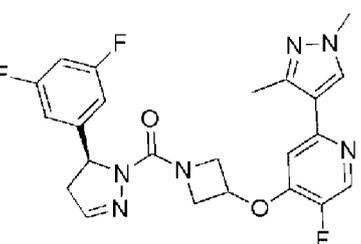
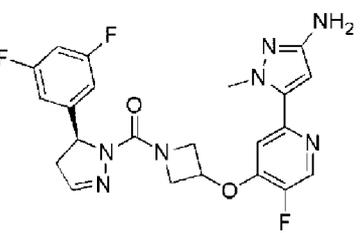
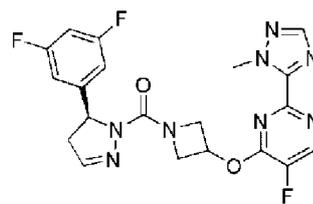
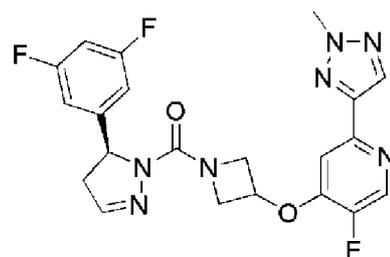
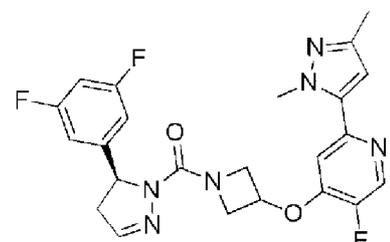
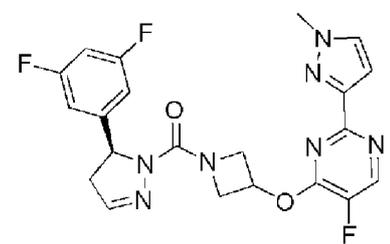
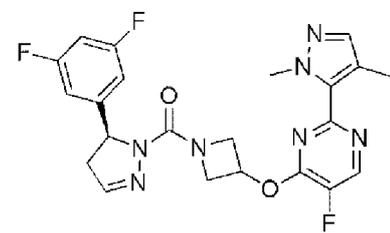


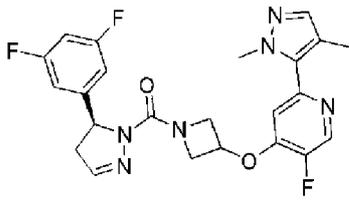
25



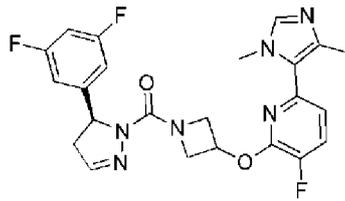
26



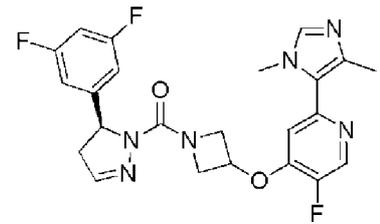
25**28****31****34****37****40****29****32****35****38****41****27****30****33****36****39****42**



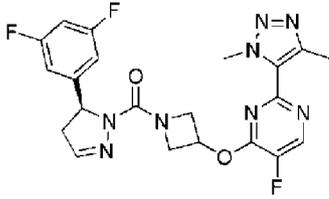
43



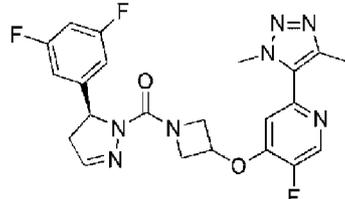
44



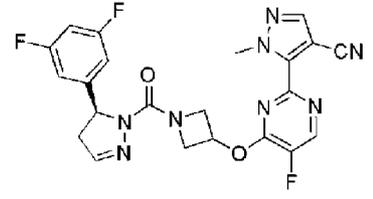
45



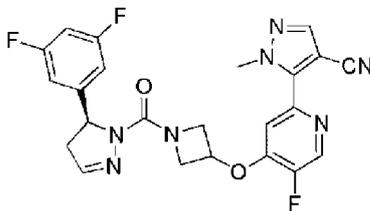
46



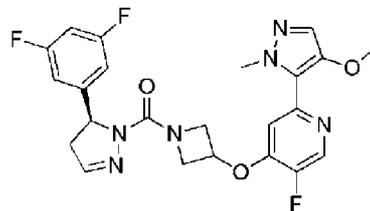
47



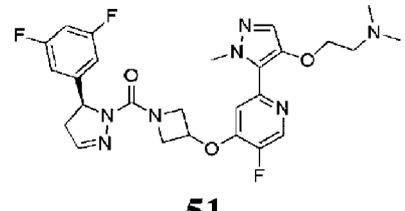
48



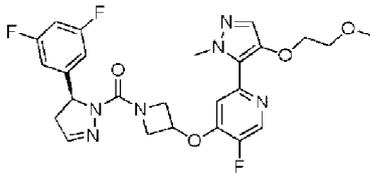
49



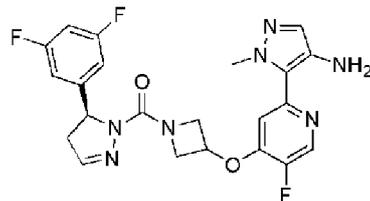
50



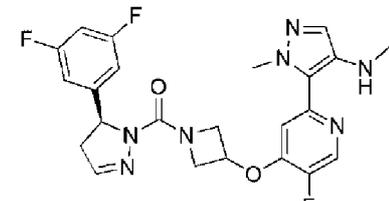
51



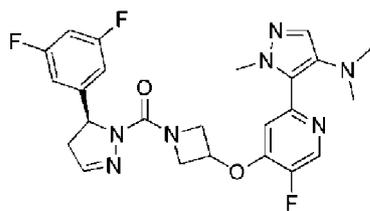
52



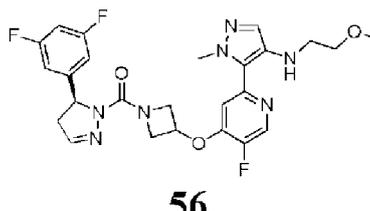
53



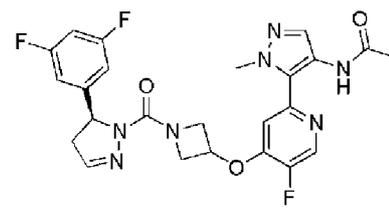
54



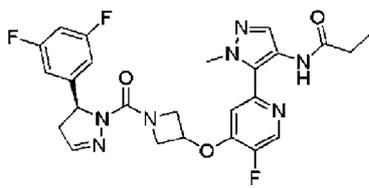
55



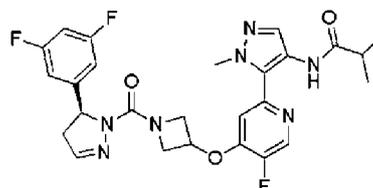
56



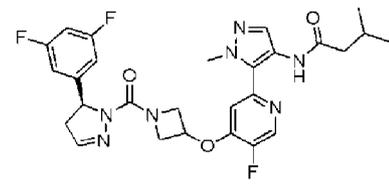
57



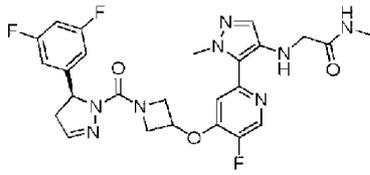
58



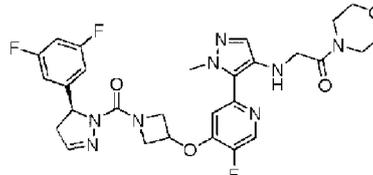
59



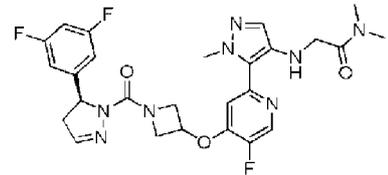
60



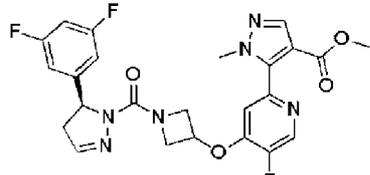
61



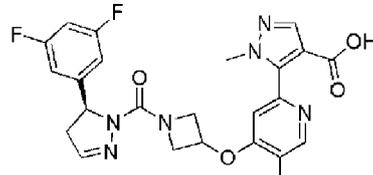
62



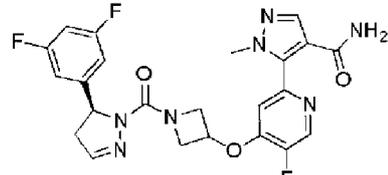
63



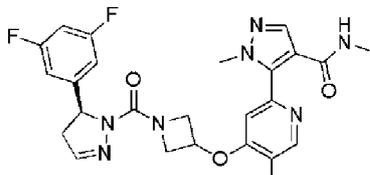
64



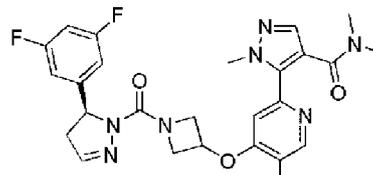
65



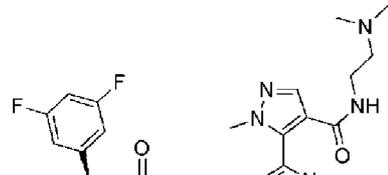
66



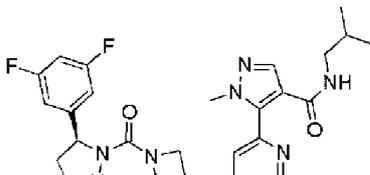
67



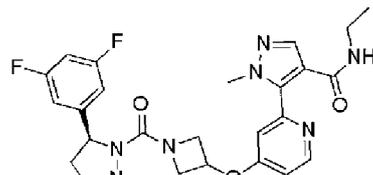
68



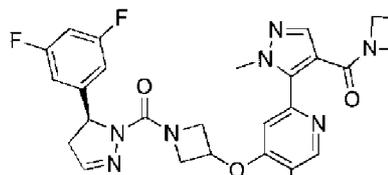
69



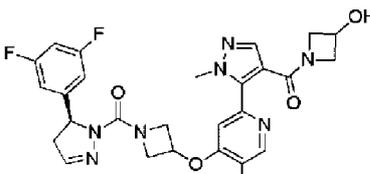
70



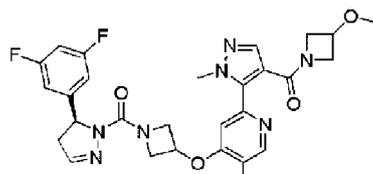
71



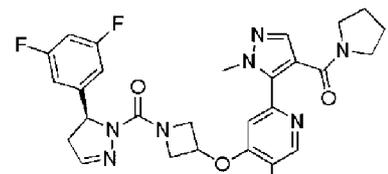
72



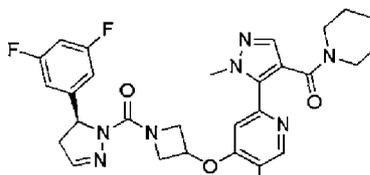
73



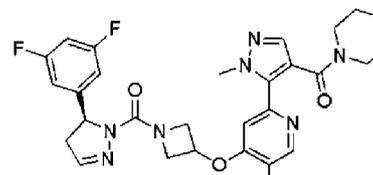
74



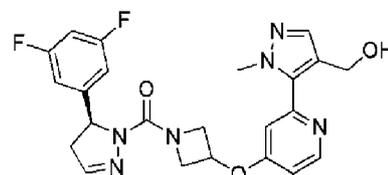
75



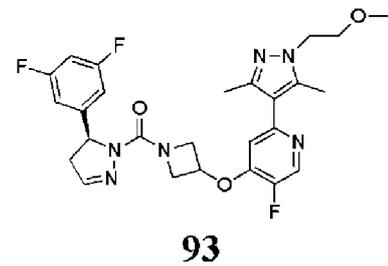
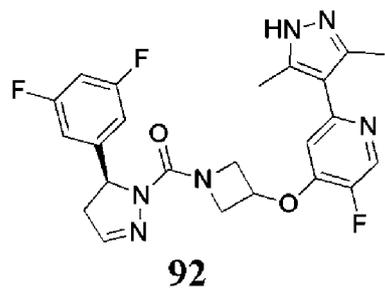
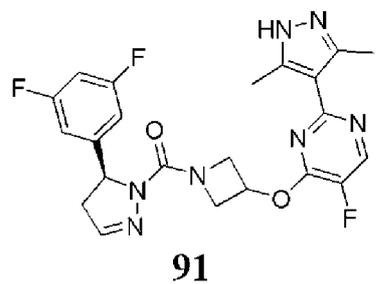
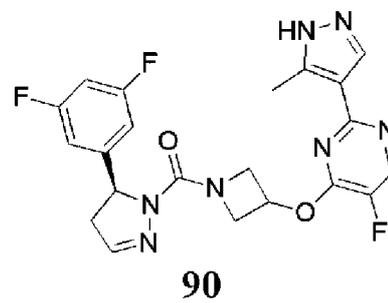
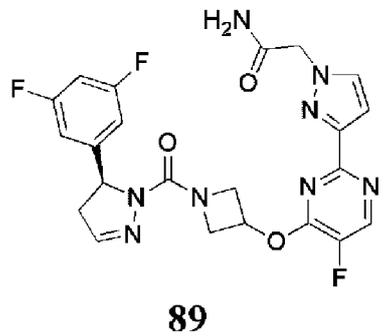
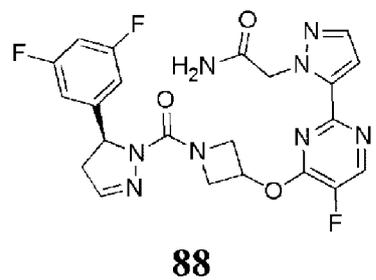
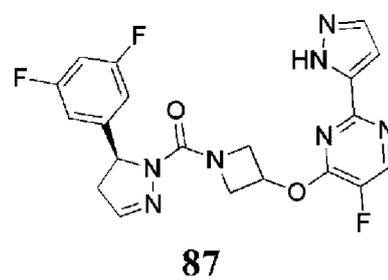
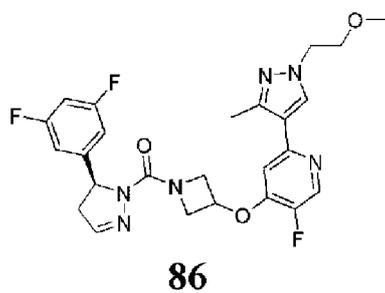
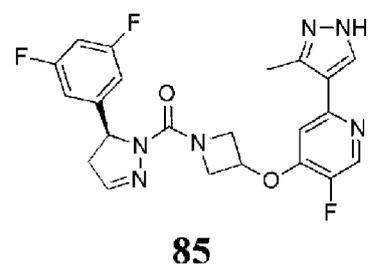
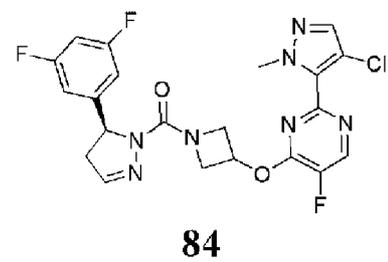
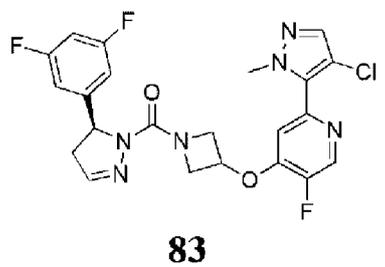
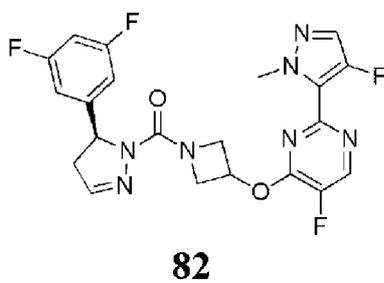
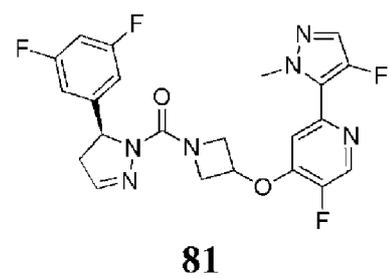
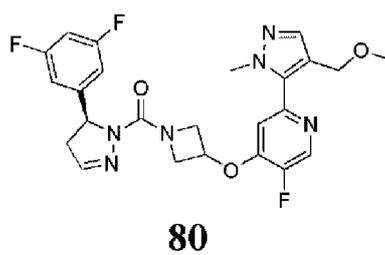
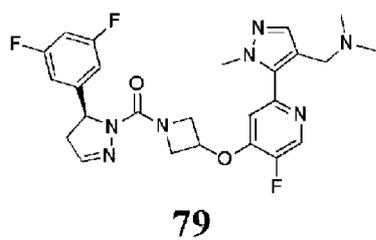
76

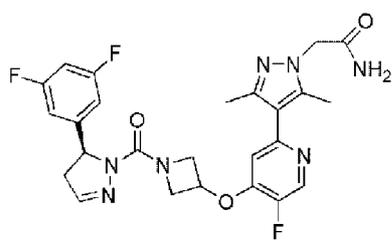


77

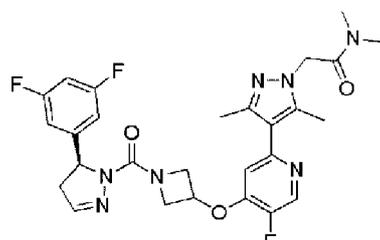


78

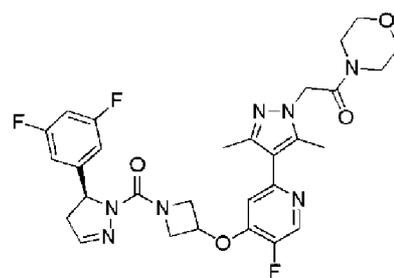




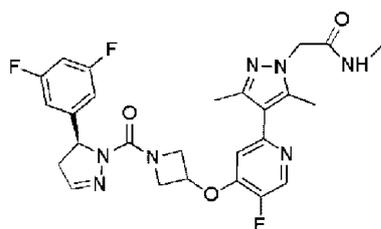
94



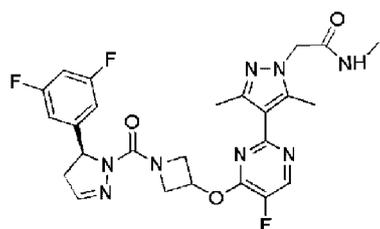
95



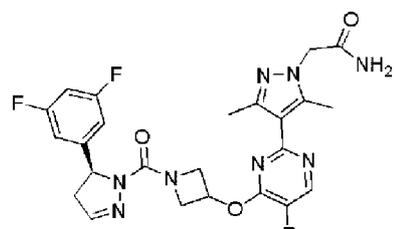
96



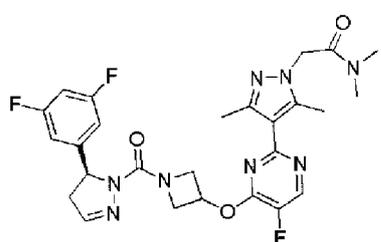
97



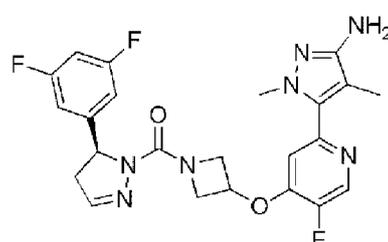
98



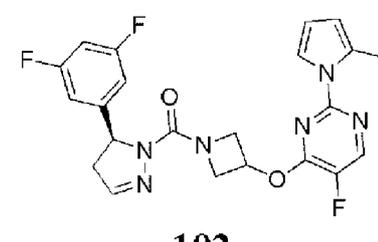
99



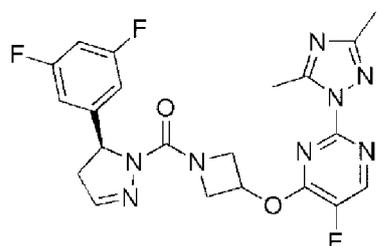
100



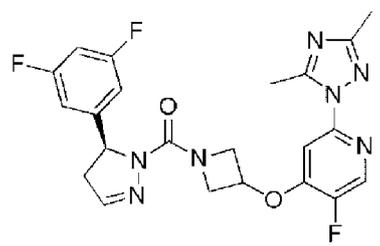
101



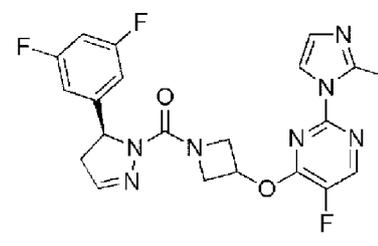
102



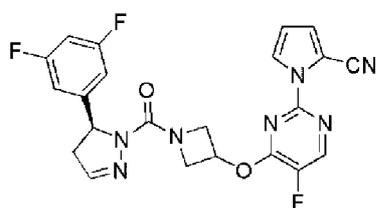
103



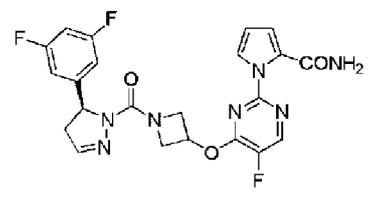
104



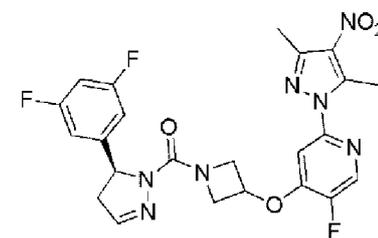
105



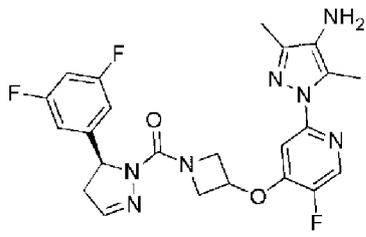
106



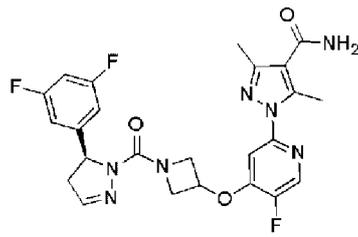
107



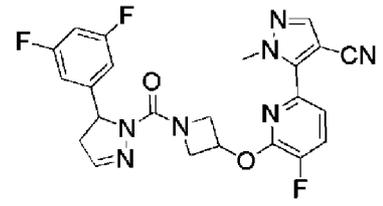
108



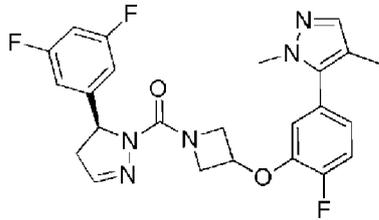
109



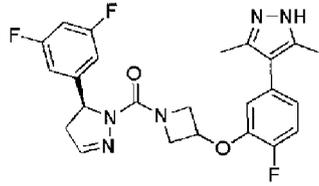
110



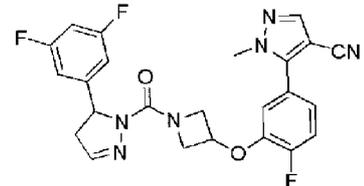
111



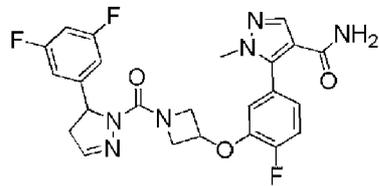
112



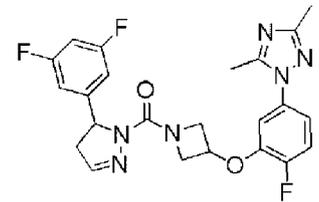
113



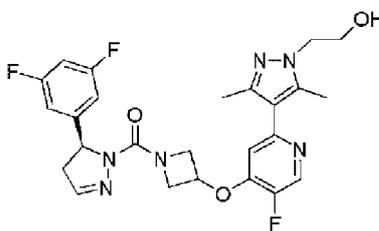
114



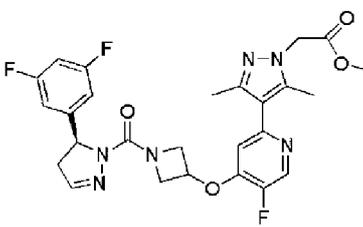
115



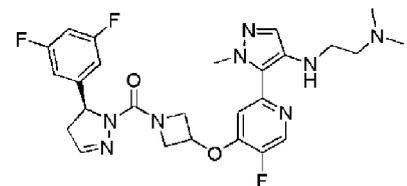
116



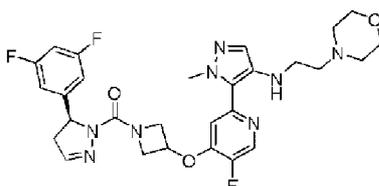
117



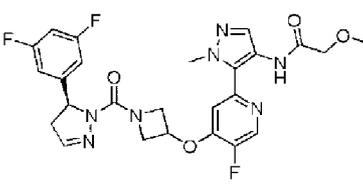
118



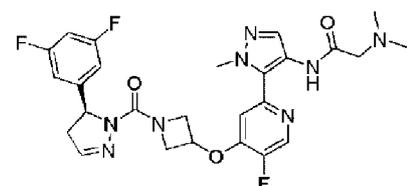
119



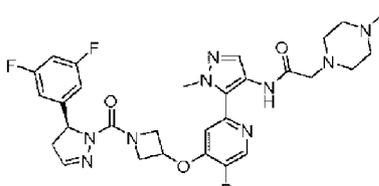
120



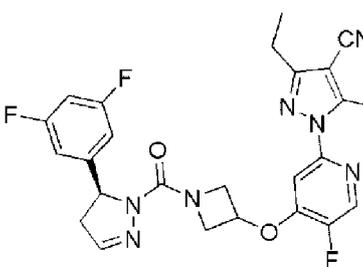
121



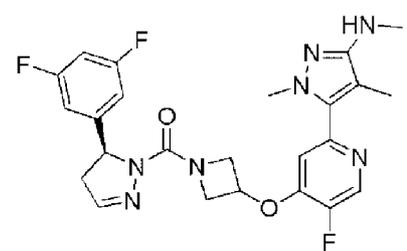
122



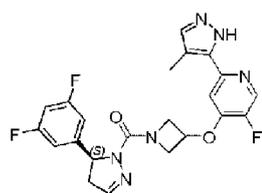
123



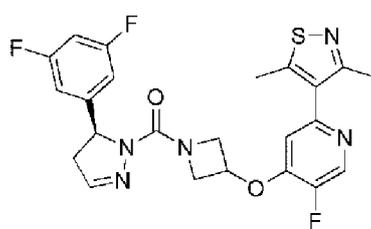
124



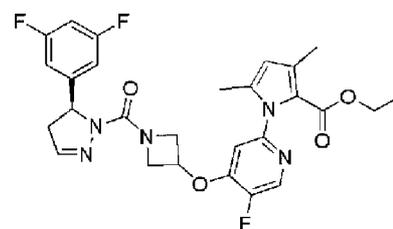
125



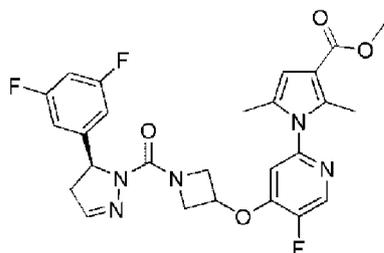
126



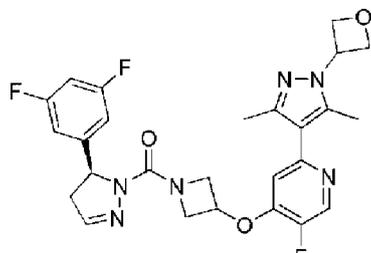
127



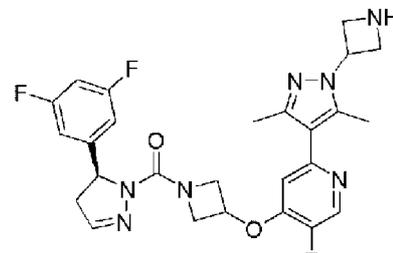
128



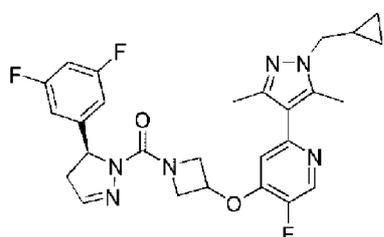
129



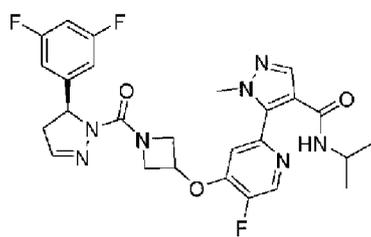
130



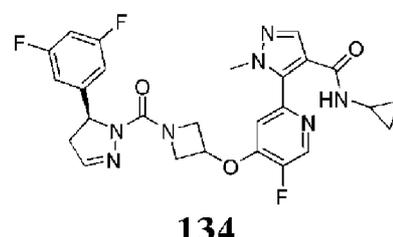
131



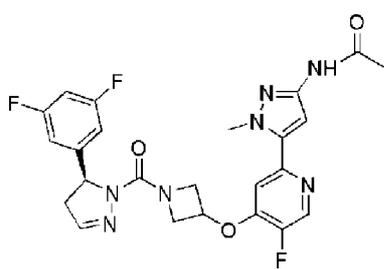
132



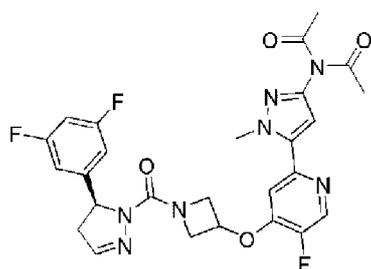
133



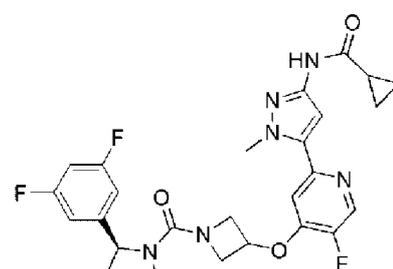
134



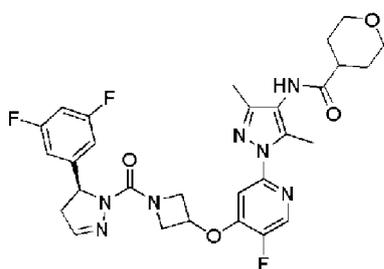
135



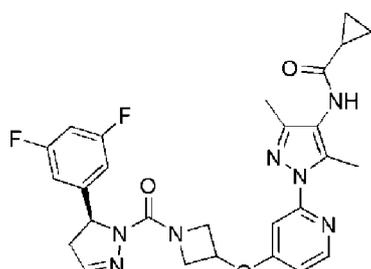
136



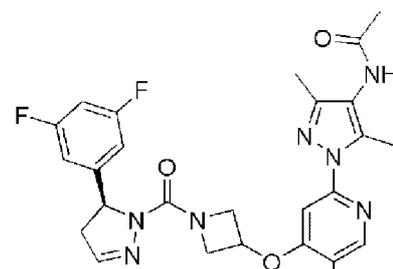
137



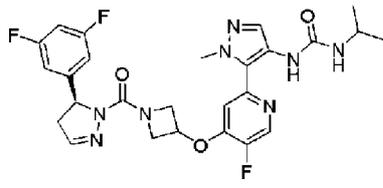
138



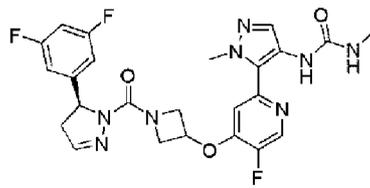
139



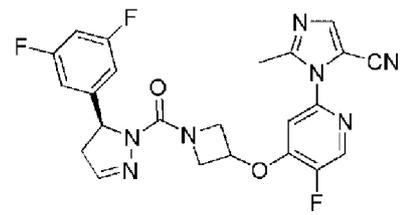
140



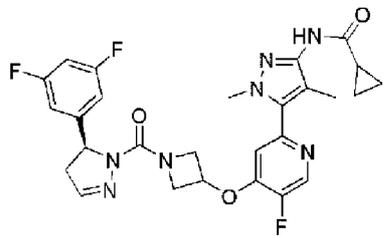
141



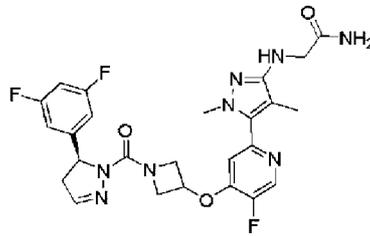
142



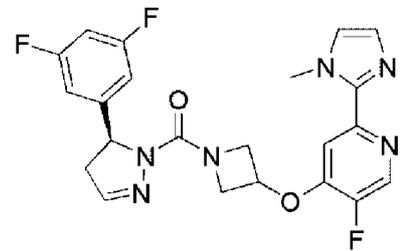
143



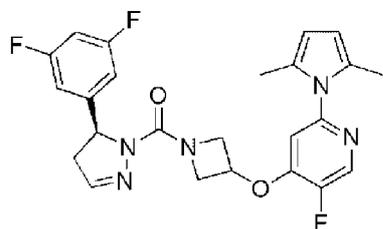
144



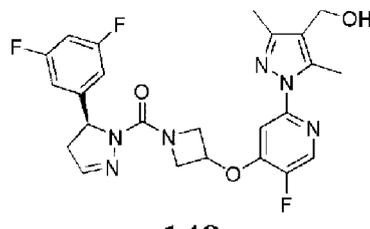
145



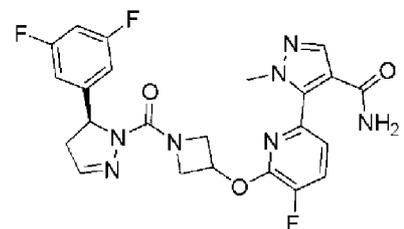
146



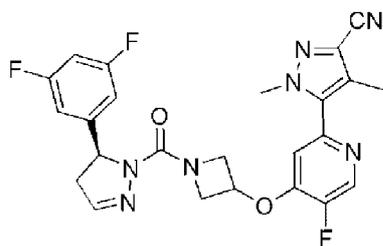
147



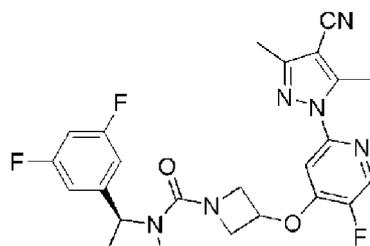
148



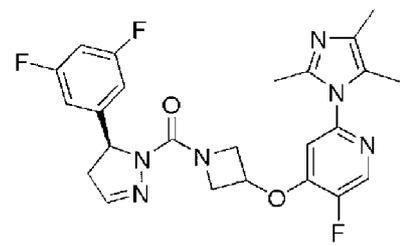
149



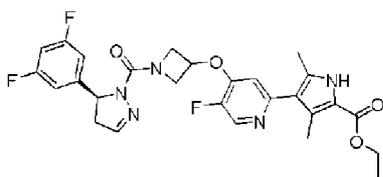
150



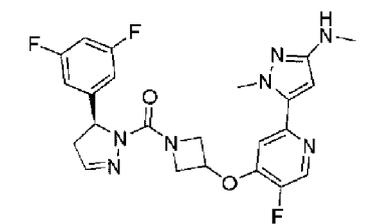
151



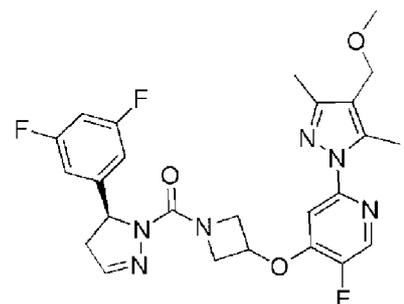
152



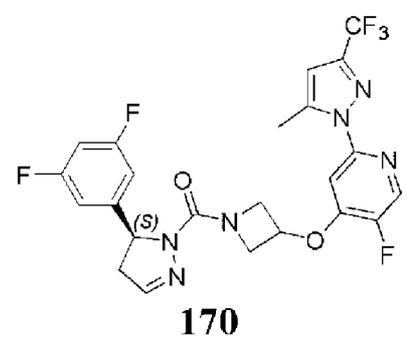
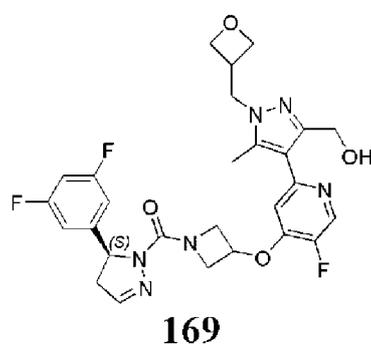
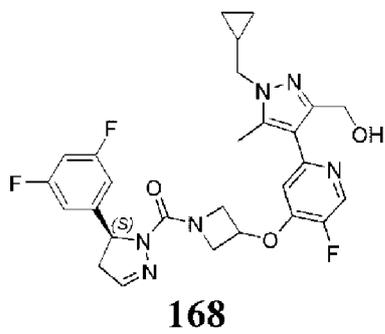
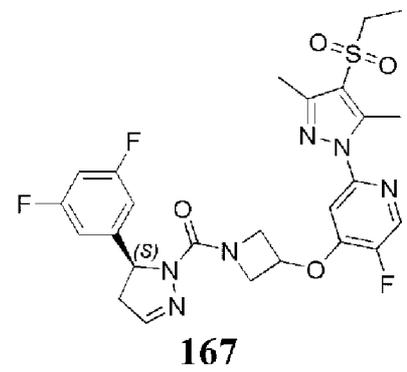
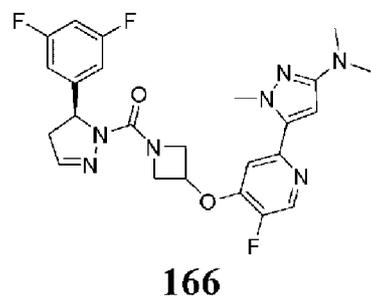
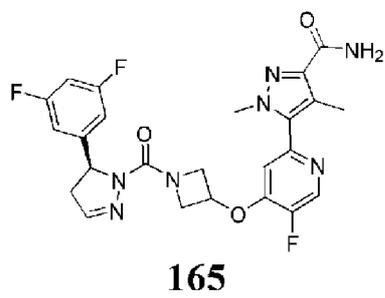
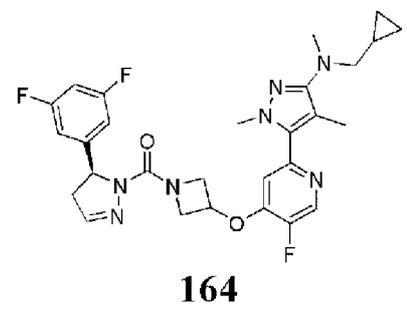
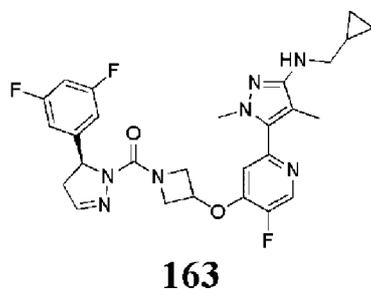
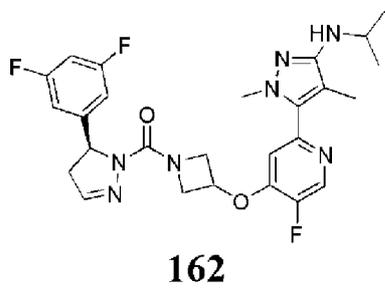
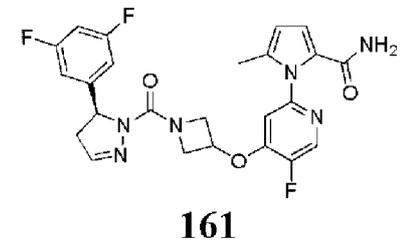
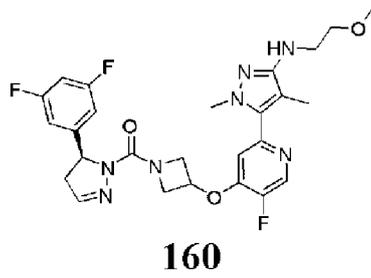
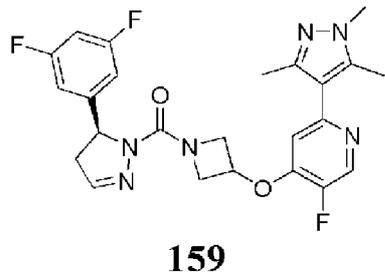
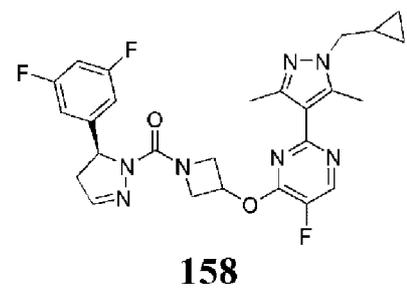
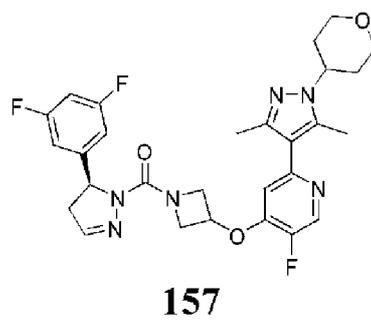
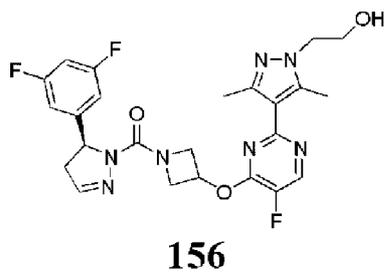
153

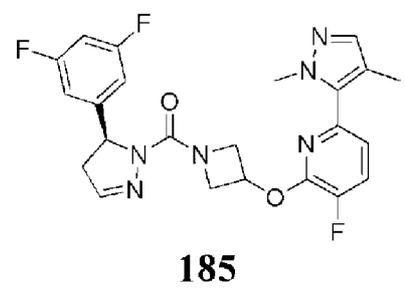
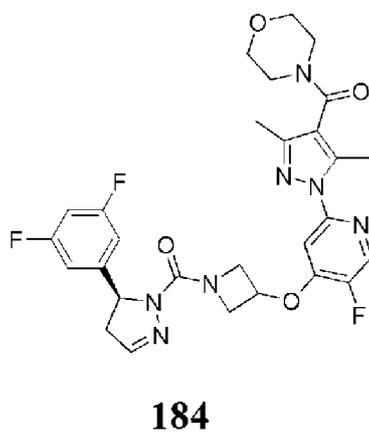
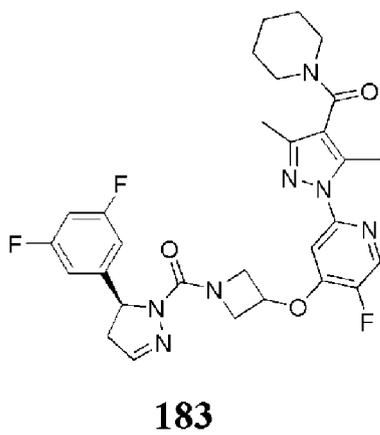
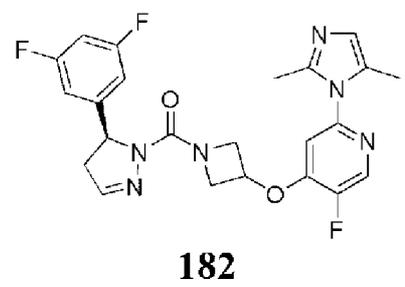
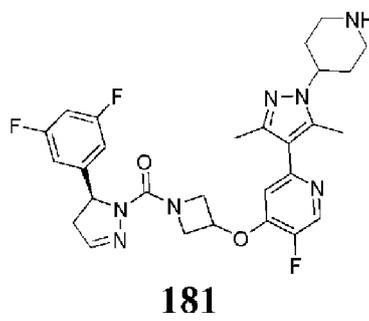
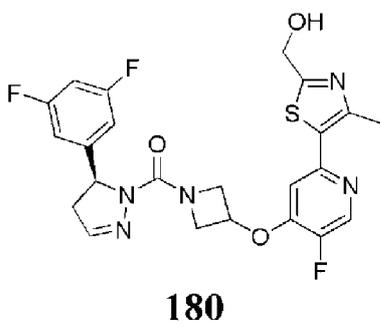
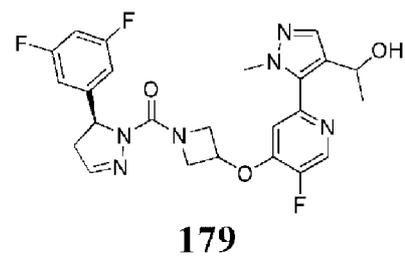
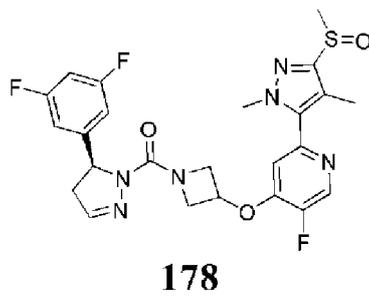
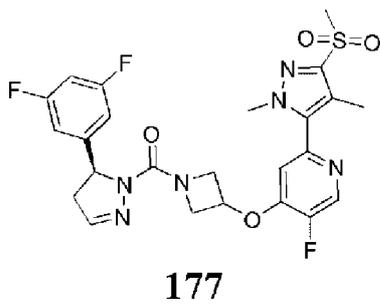
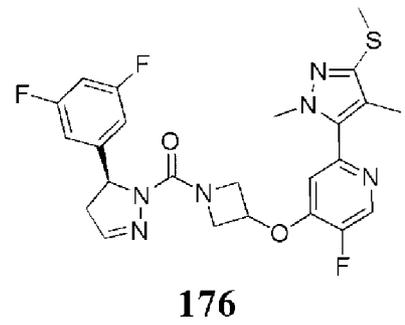
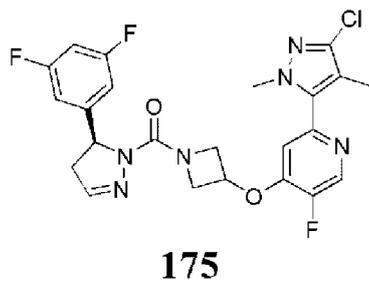
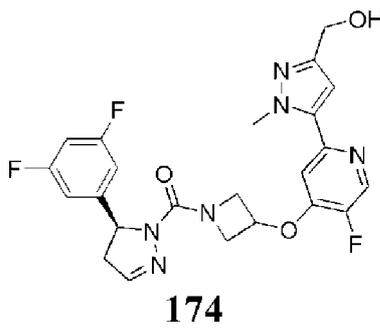
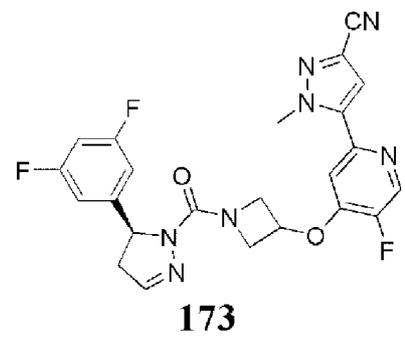
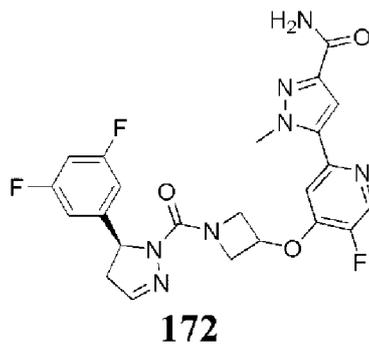
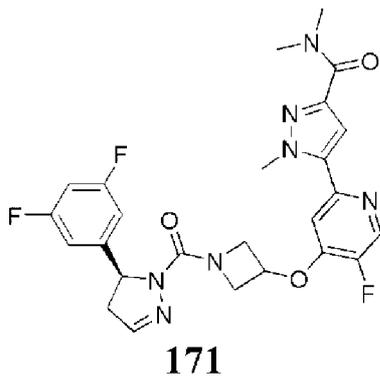


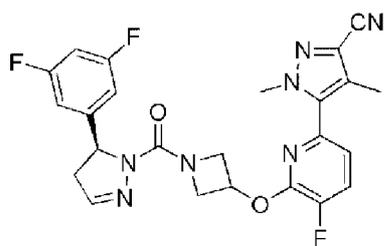
154



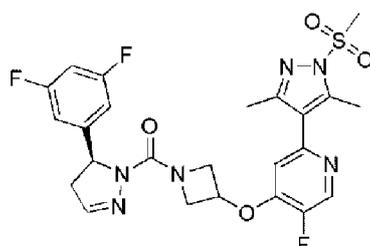
155



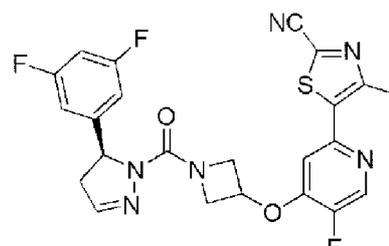




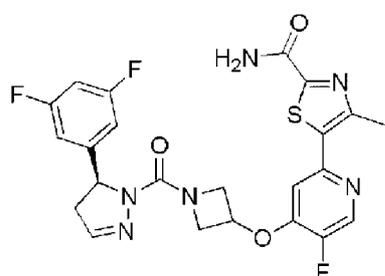
186



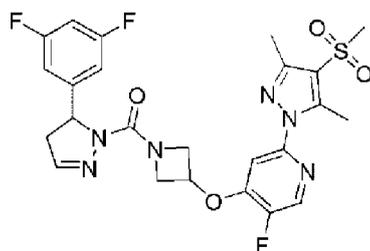
187



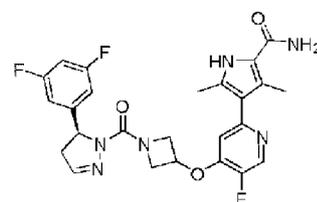
188



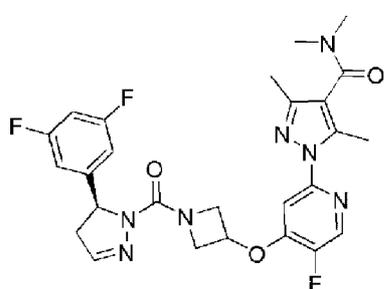
189



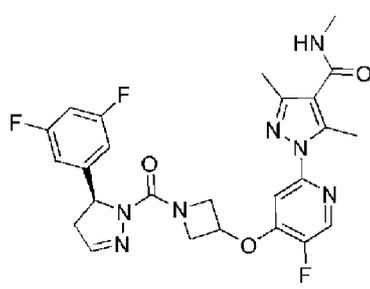
190



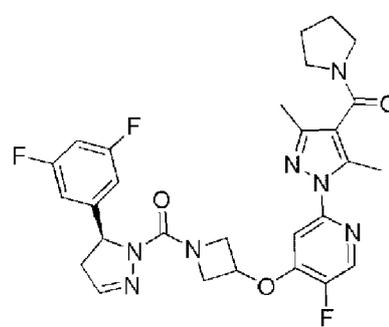
191



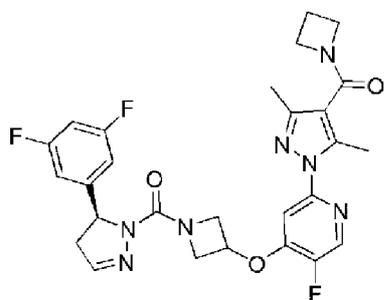
192



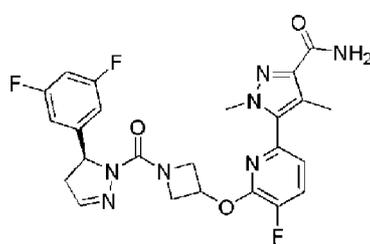
193



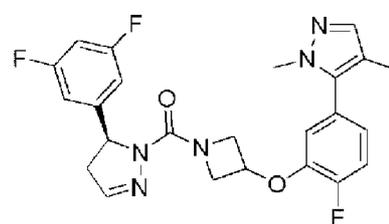
194



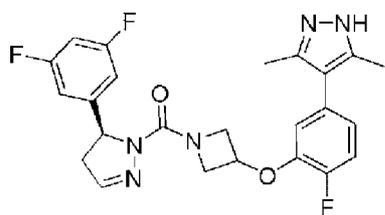
195



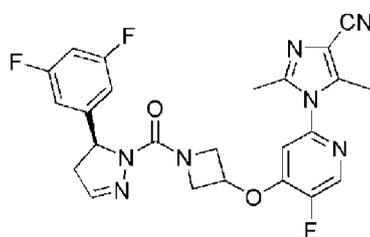
196



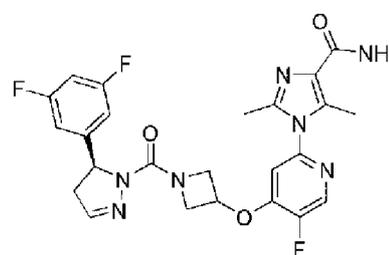
197



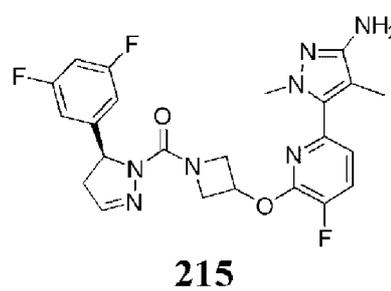
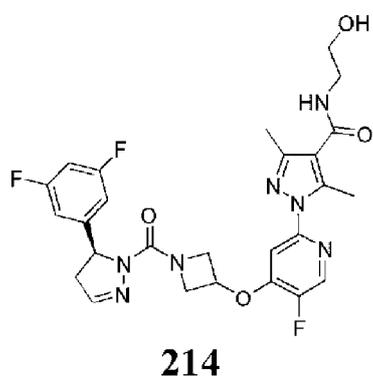
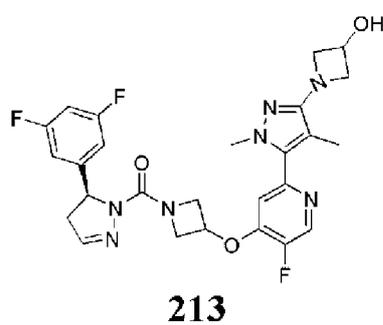
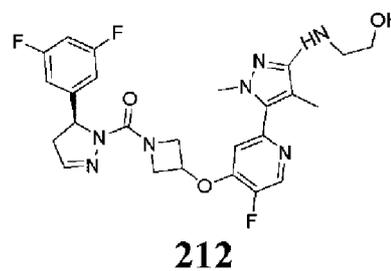
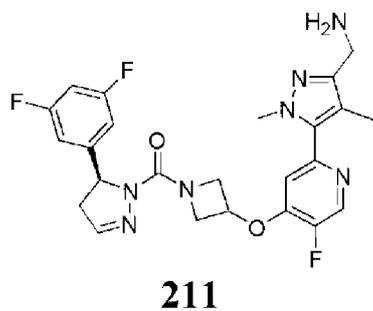
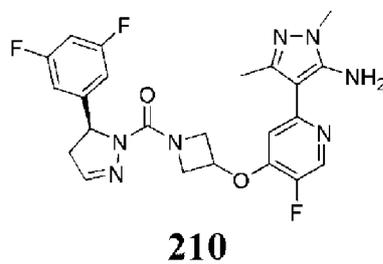
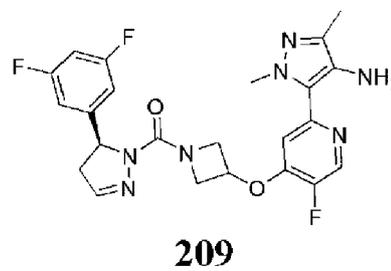
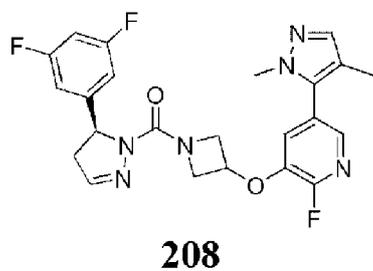
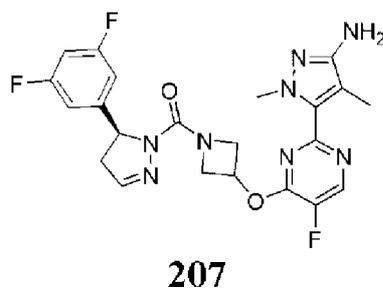
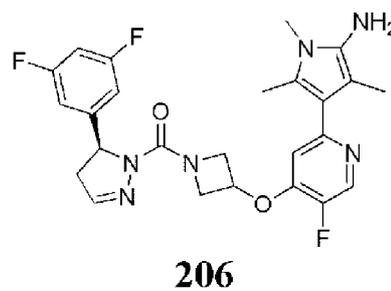
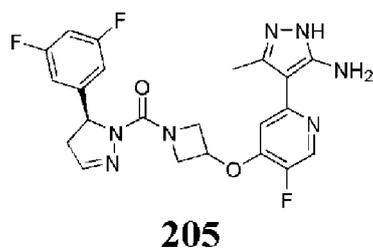
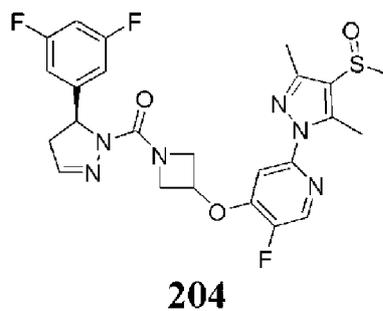
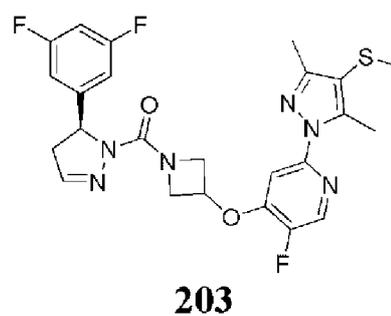
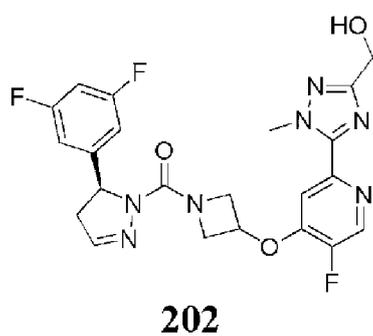
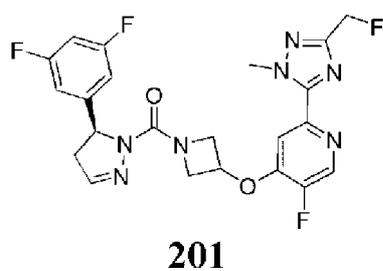
198

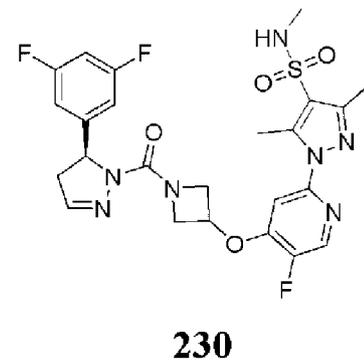
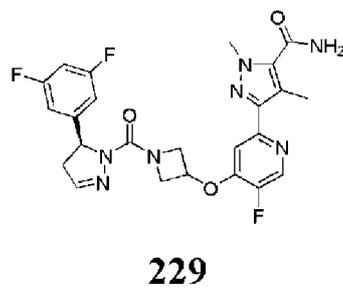
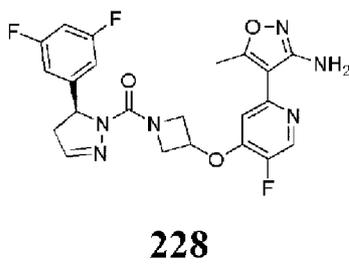
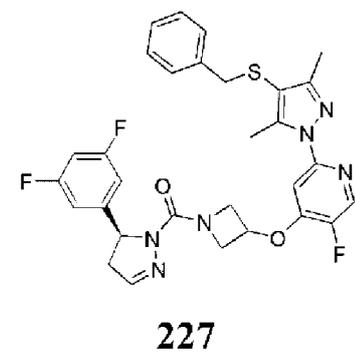
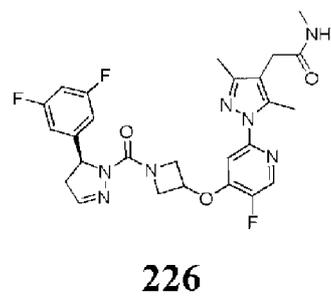
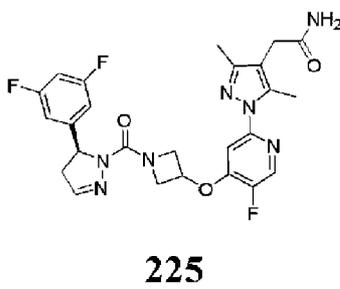
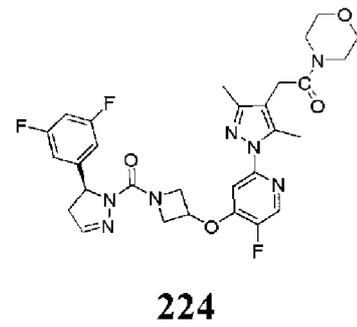
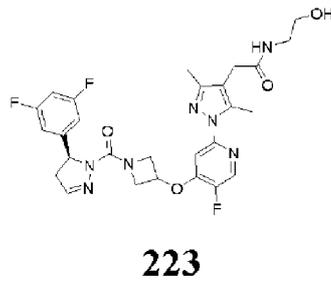
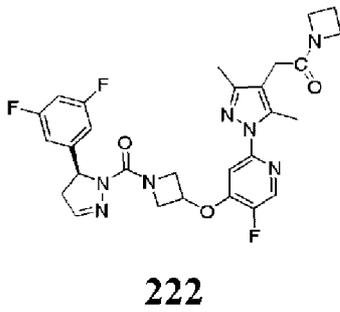
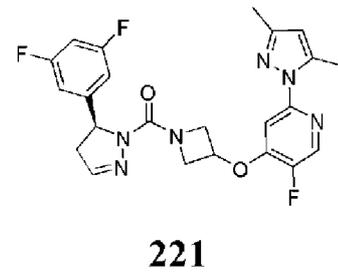
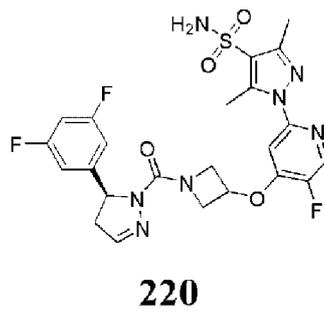
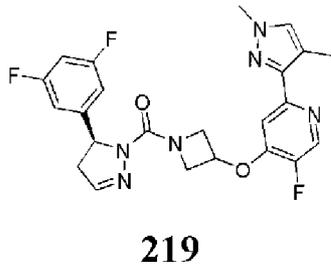
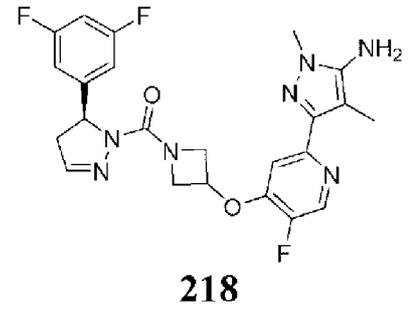
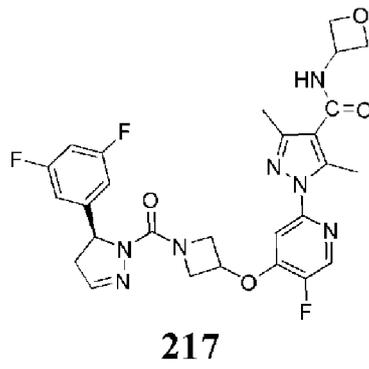
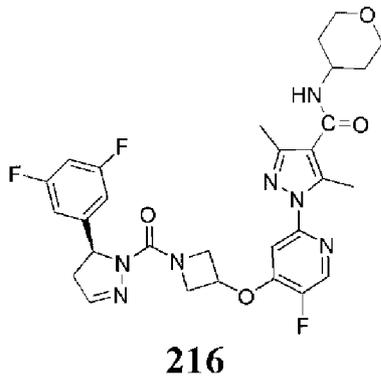


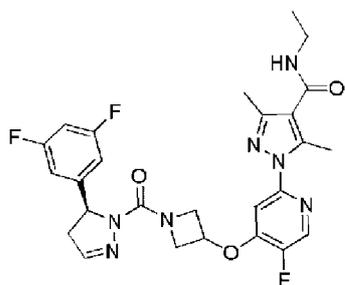
199



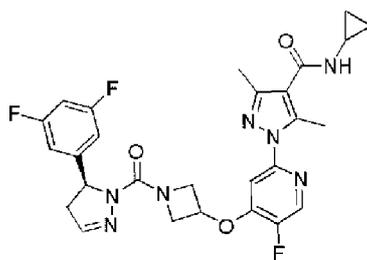
200



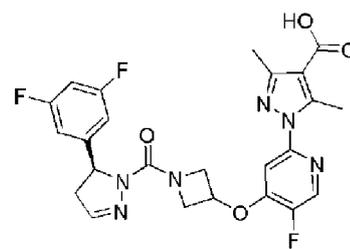




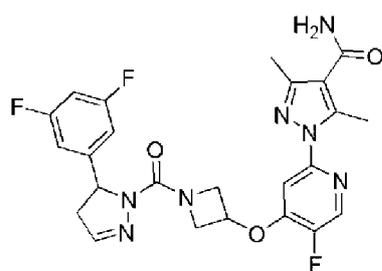
231



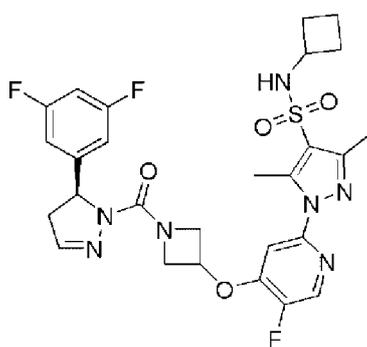
232



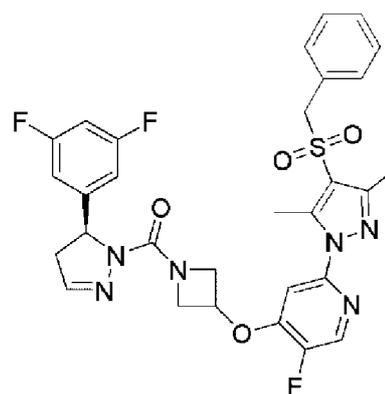
233



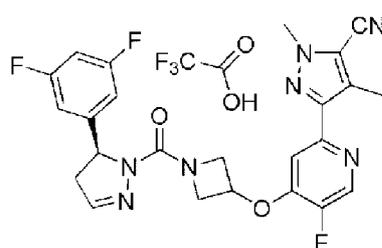
234



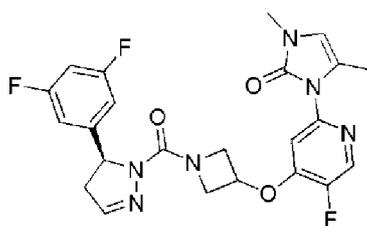
235



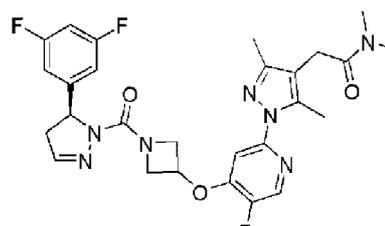
236



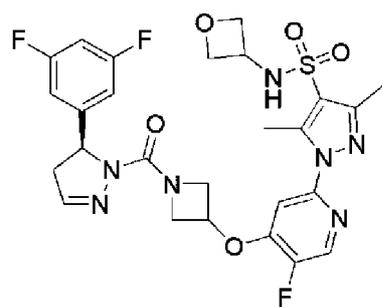
237



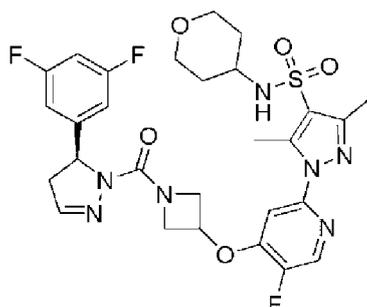
238



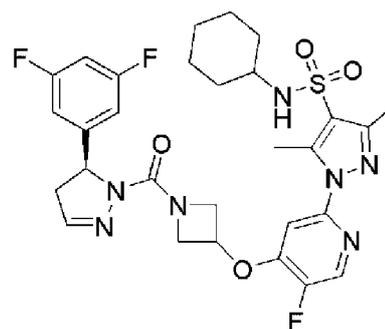
239



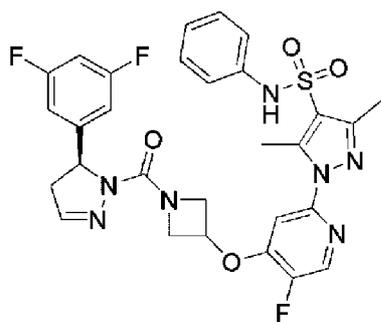
240



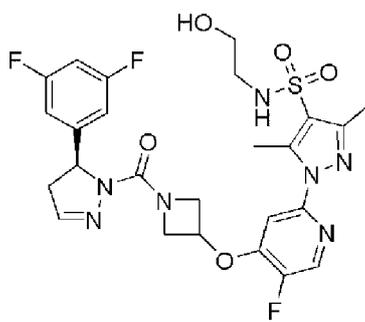
241



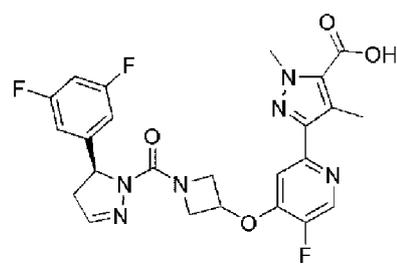
242



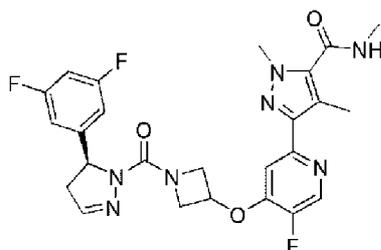
243



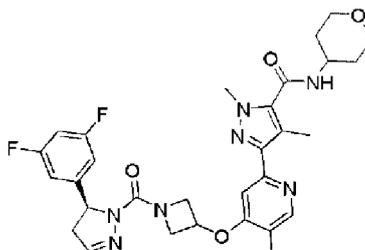
244



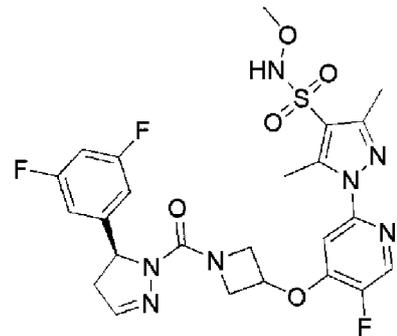
245



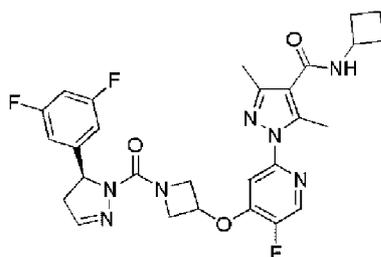
246



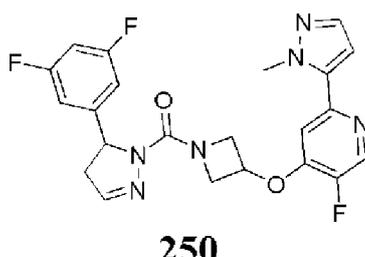
247



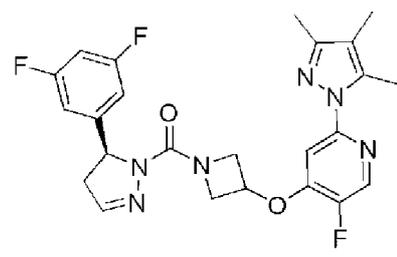
248



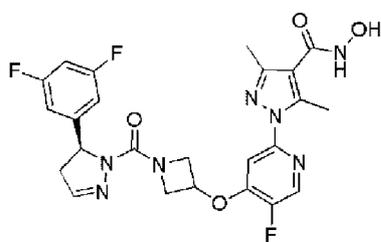
249



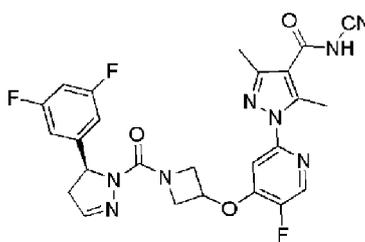
250



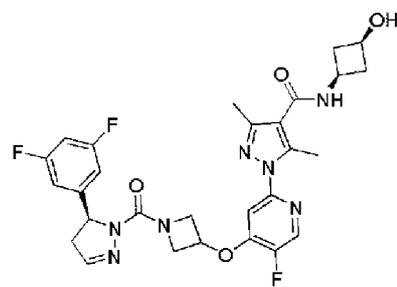
251



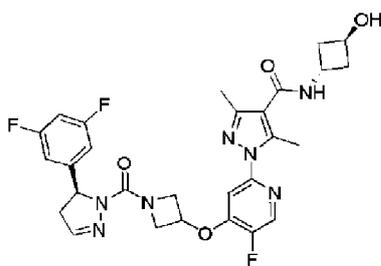
252



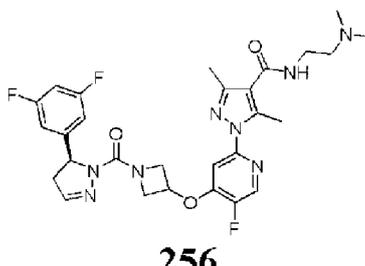
253



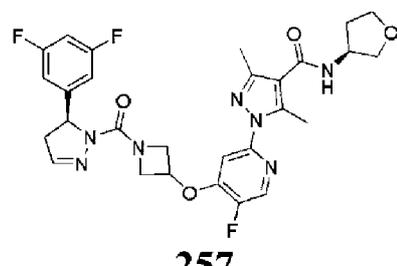
254



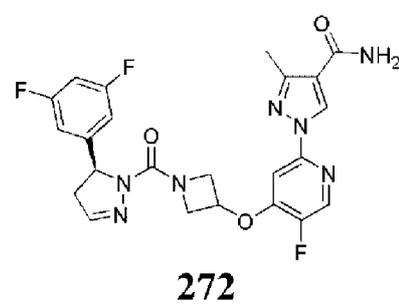
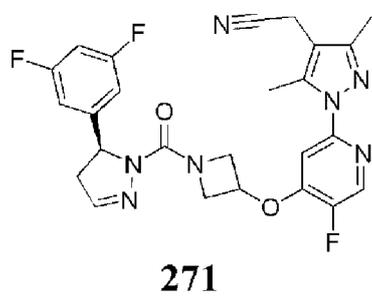
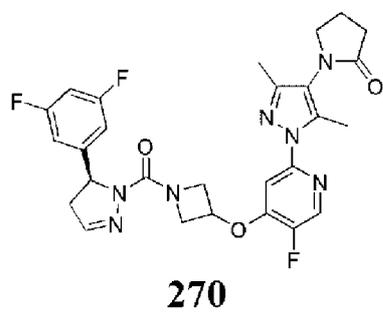
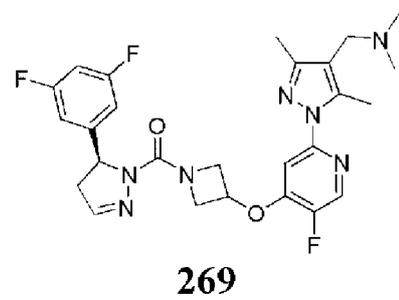
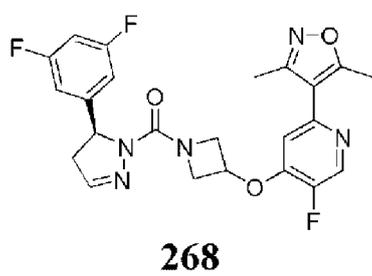
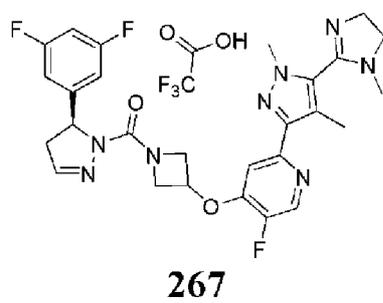
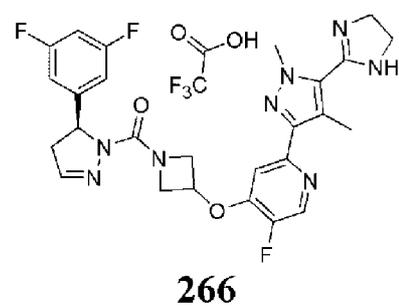
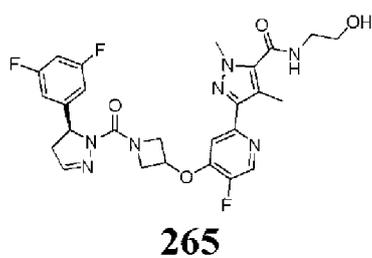
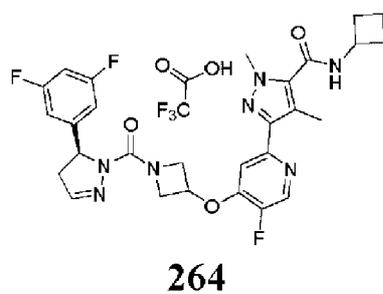
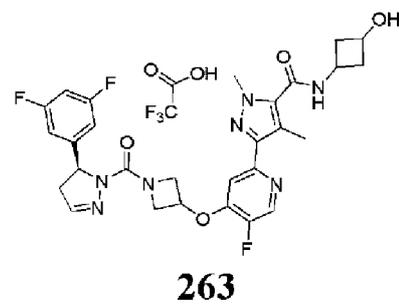
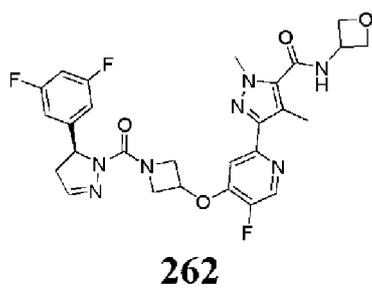
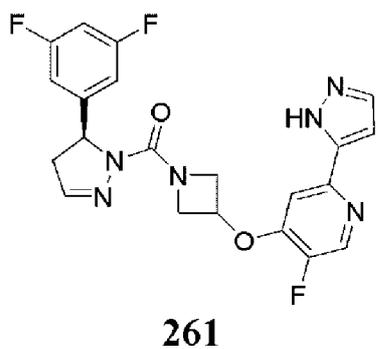
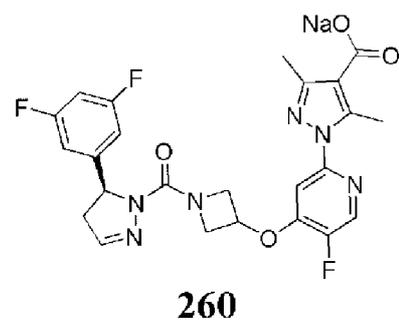
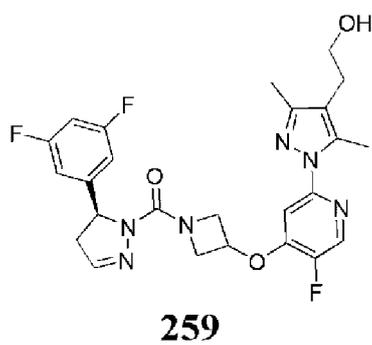
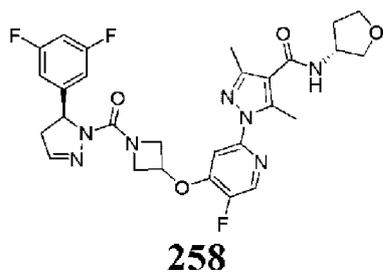
255

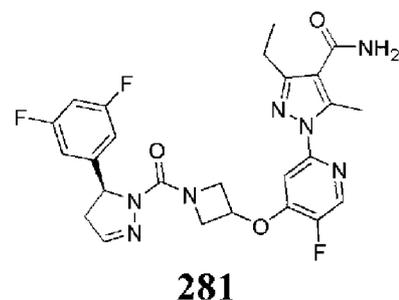
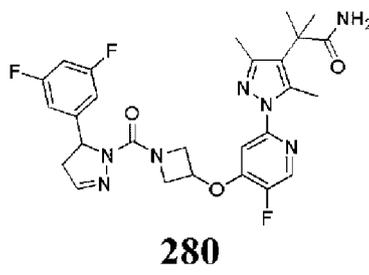
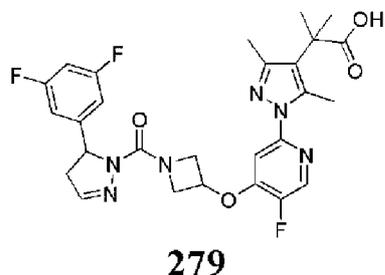
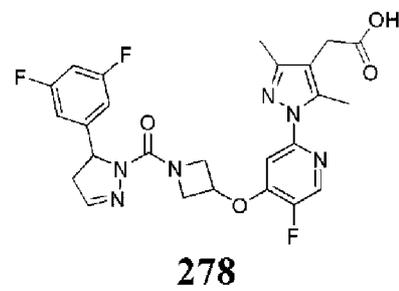
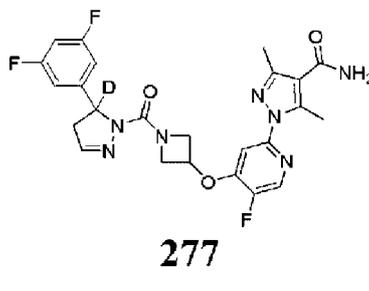
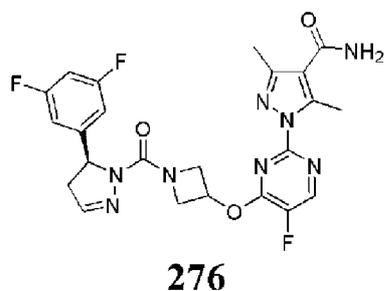
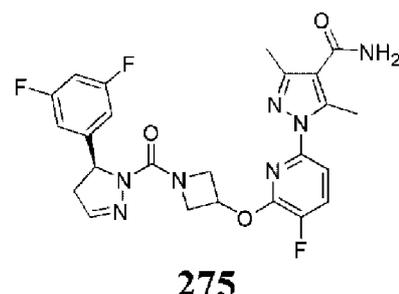
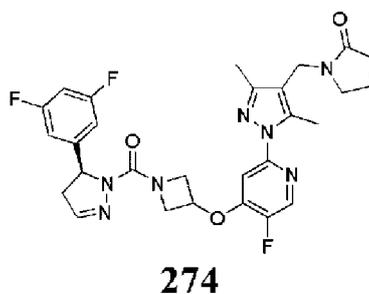
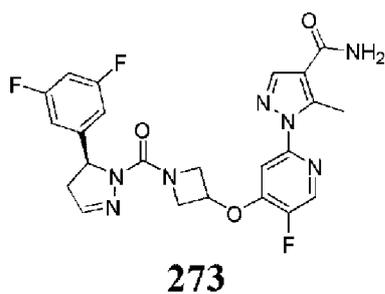


256



257





21. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, соли, гидрата или стереоизомера по любому из пп. 1-20 и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов в заранее определенной дозированной форме.

22. Применение соединения, соли, гидрата или стереоизомера по любому из пп. 1-20 или композиции по п. 21 при производстве лекарственного средства для ингибирования некроза, некроптоза, ферроптоза, RIP1 человека или связанных показаний у лица, нуждающегося в этом.

23. Соединение, соль, гидрат или стереоизомер по любому из пп. 1-20 или композиция по п. 21 для применения для ингибирования некроза, некроптоза, ферроптоза, RIP1 человека или связанных показаний у лица, нуждающегося в этом, или при изготовлении лекарственного средства лицу, нуждающемуся в этом.

24. Способ применения соли, гидрата или стереоизомера соединения по любому из пп. 1-20 или композиции по п. 21 в настоящем документе для ингибирования некроза, некроптоза, ферроптоза, RIP1 человека или связанных с ними показаний у лица, нуждающегося в этом, или при изготовлении из него лекарственного средства лицу, нуждающемуся в этом.