

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391101 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.06(22) Дата подачи заявки
2021.11.05

(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА КАК ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ RET

(31) 63/110,643

(32) 2020.11.06

(33) US

(86) PCT/US2021/058206

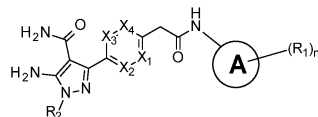
(87) WO 2022/098970 2022.05.12

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Андерсон Эрин Д., Эндрюс Стивен В.,
Болдрон Кристофер Пьер Альберт
Жан, Кондроски Кевин Р., Ирвин
Томас К., Колаковски Габриэль Р.,
а/к/а Джоди Габриэль Растманн
Колаковски, Кумар Манодж,
Макфаддин Элизабет А., Маккинни
Меган Л., Маклин Джонатан
Александр, Моурет Тифани,
Манчхоф Майкл Дж., Панкалди
Томас Пьер Дино, Пилкингтон-Микас
Майкл Александр, Пинто Марта (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В изобретении описаны соединения формулы I



или их фармацевтически приемлемые соли, где переменные имеют значения, определенные в данном документе. Предложенные соединения пригодны для лечения RET-ассоциированных видов рака. Также описаны лекарственные формы, содержащие соединения формулы I, и способы получения соединений формулы I.

A1

202391101

202391101

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА КАК ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ RET

Уровень техники

Перестроенная во время трансфекции (RET) киназа представляет собой
5 однопроходный трансмембранный рецептор, принадлежащий к суперсемейству
тирозинкиназ, который необходим для нормального развития, созревания и поддержания
некоторых тканей и типов клеток. Внеклеточная часть киназы RET содержит четыре
кальцийзависимых кадгериноподобных повтора, вовлеченных в связывание лиганда и
околомембранной цистеин-богатой области, которое необходимо для правильного фолдинга
10 внеклеточного домена RET, а цитоплазматическая часть указанного рецептора содержит два
субдомена тирозинкиназы.

Передача сигналов RET опосредована связыванием группы из 35 растворимых белков
из семейства лигандов нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF)
(GFL), которое также включает нейротурин (NTRN), артемин (ARTN) и персефин2 (PSPN). В
15 отличие от других рецепторных тирозинкиназ, RET не связывается напрямую с GFL и
требует дополнительного корецептора, которым может быть один из четырех членов
семейства рецепторов-α (GFRα) в семействе GDNF, которые связываются с клеточной
поверхностью через гликозилфосфатидилинозитольную связь. GFL и члены семейства GFRα
образуют бинарные комплексы, которые, в свою очередь связываются с RET и вовлекают ее в
20 богатые холестерином мембранные субдомены, где происходит передача сигналов RET.

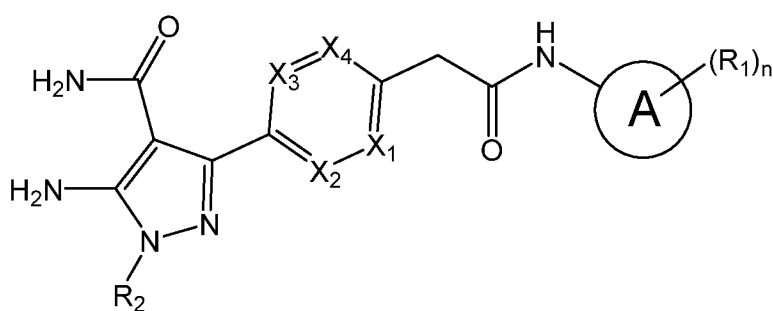
При связывании комплекса лиганд-корецептор, в результате димеризации и
аутофосфорилирования RET на внутриклеточных остатках тирозина происходит рекрутинг
адаптора и сигнальных белков для активации множества нисходящих путей. Связывание
адаптерного белка с указанными докинг-сайтами приводит к активации сигнальных путей
25 Ras-MAPK и PI3K-Akt/mTOR или к рекрутингу семейства убиквитинлигаз CBL, которое
участвует в даунрегуляции RET функций, опосредованных RET.

Нарушения нормальной активности RET вследствие патологической экспрессии RET,
обусловленной генетическими изменениями в киназе RET, включая слияния белка-гена и
активацию точечных мутаций, приводят к гиперактивной передаче сигналов RET и
30 неконтролируемому клеточному росту, например, различным типам рака и некоторым
желудочно-кишечным расстройствам, таким как синдром раздраженного кишечника (IBS).
Возможность ингибировать патологическую активность RET у пациентов с раком и другими

расстройствами, связанными с гиперактивной передачей сигналов RET, станет большим преимуществом. Кроме того, некоторые генетические изменения киназы RET изменяют конформационную структуру киназы RET настолько, что данный ингибитор киназы RET может быть менее эффективным (или неэффективным). В таких случаях новые ингибиторы киназы RET, которые эффективны в отношении модифицированной киназы RET, принесут большую пользу пациентам.

Сущность изобретения

В данном документе описаны соединения формулы I:



I

где

A представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₅-C₆ гетероарил;

каждый R₁ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, -(C₁-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бицикл), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ арил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероарил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ гетеробицикл), C₅-C₁₂ спиранил, C₅-C₁₂ гетероспиранил, диметилфосфорил, адамантил, C₁-C₆ алкокси, -(C₁-C₄ алкил)-SO₂-(C₁-C₄ алкил), дифторметилсульфанил или пентафторсульфанил, где каждый R₁ является незамещенными, или если он способен к замещению, то он замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N-диметилметиламина, моно-, ди- или тригалогенметокси, моно-, ди- или тригалогенметила и C₀-C₃ алкилпирролидинила, причем пирролидинильная группа является незамещенной или замещенной одним, двумя или 3 независимо выбранными атомами галогена, и при этом две группы R₁ могут объединяться с образованием кольцевой

структуры, которая содержит часть А и необязательно является ароматической, и n равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 , каждый независимо, представляют собой N, CH, C-CH₃, C-CH₂-OH, C-OCH₃, C-CH₂-OCH₃ или C-галоген; и

5 R_2 представляет собой C₁-C₆ алкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ гетероциклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бициклил), каждый из которых необязательно замещен одним или более из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, циклопропила или моно-, ди- или тригалогенметила;

10 или их фармацевтически приемлемые соли.

В данном документе дополнительно описаны способы применения соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей и их фармацевтических композиций для лечения рака, в частности, для лечения рака с патологической экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака типа медуллярного рака щитовидной железы или рака легкого со слиянием RET). Предложенные способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

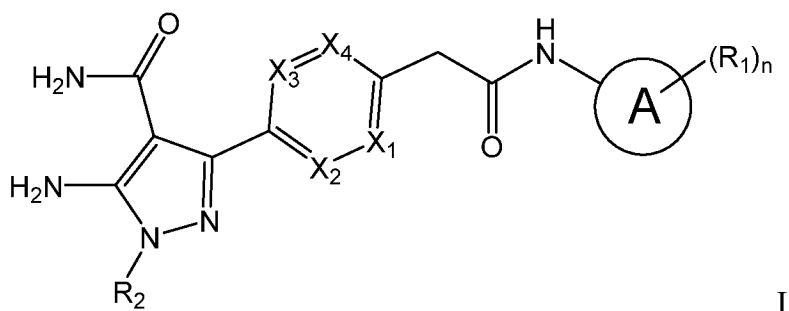
В данном документе предложены также соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли для применения в терапии. В данном документе дополнительно предложены соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли для применения для лечения рака, в частности, для применения для лечения рака с патологической экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака типа медуллярного рака щитовидной железы или рака легкого со слиянием RET). Также предложено применение соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для лечения рака, в частности, для применения для лечения рака с патологической экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака типа медуллярного рака щитовидной железы или рака легкого со слиянием RET).

30 Описание

В данном документе описаны новые соединения-ингибиторы киназы RET. Предложенные новые соединения могут удовлетворять потребность в сильнодействующем, эффективном лечении расстройств, связанных с патологической активностью RET, например,

IBS или рака, особенно рака, обусловленного гиперактивной передачей сигналов RET (т.е. RET-ассоциированных видов рака). Более конкретно, предложенные новые соединения могут удовлетворять потребность в сильнодействующем, эффективном лечении RET-ассоциированных видов рака, таких как рак легкого (например, мелкоклеточная карцинома легкого или немелкоклеточная карцинома легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденома щитовидной железы, новообразования эндокринных желез, аденокарцинома легкого, карцинома легочных клеток, бронхиол, множественная эндокринная неоплазия типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитома, гиперплазия паращитовидной железы, рак молочной железы, маммарный рак, маммарная карцинома, маммарная неоплазия, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярная почечно-клеточная карцинома, ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительная миофибробластная опухоль или рак шейки матки.

В данном документе предложены соединения формулы I:



где

A представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₅-C₆ гетероарил;

каждый R₁ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, -(C₁-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бициклил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ арил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероарил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ гетеробициклил), C₅-C₁₂ спиралил, C₅-C₁₂ гетероспиралил, диметилфосфорил, адамантил, C₁-C₆ алкокси, -(C₁-C₄ алкил)-SO₂-(C₁-C₄ алкил), дифторметилсульфанил или пентафторсульфанил, где каждый R₁ является незамещенными, или если он способен к замещению, то он замещен одним или

более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N-диметилметиламина, моно-, ди- или тригалогенметокси, моно-, ди- или тригалогенметила и C₀-C₃ алкилпирролидинила, причем пирролидинильная группа является незамещенной или замещенной одним, двумя или 3 независимо выбранными атомами галогена, и при этом две группы R₁ могут объединяться с образованием кольцевой структуры, которая содержит часть А и необязательно является ароматической, и n равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

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

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ гетероциклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бицикл), каждый из которых необязательно замещен одним или более из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, циклопропила или моно-, ди- или тригалогенметила;

или их фармацевтически приемлемые соли.

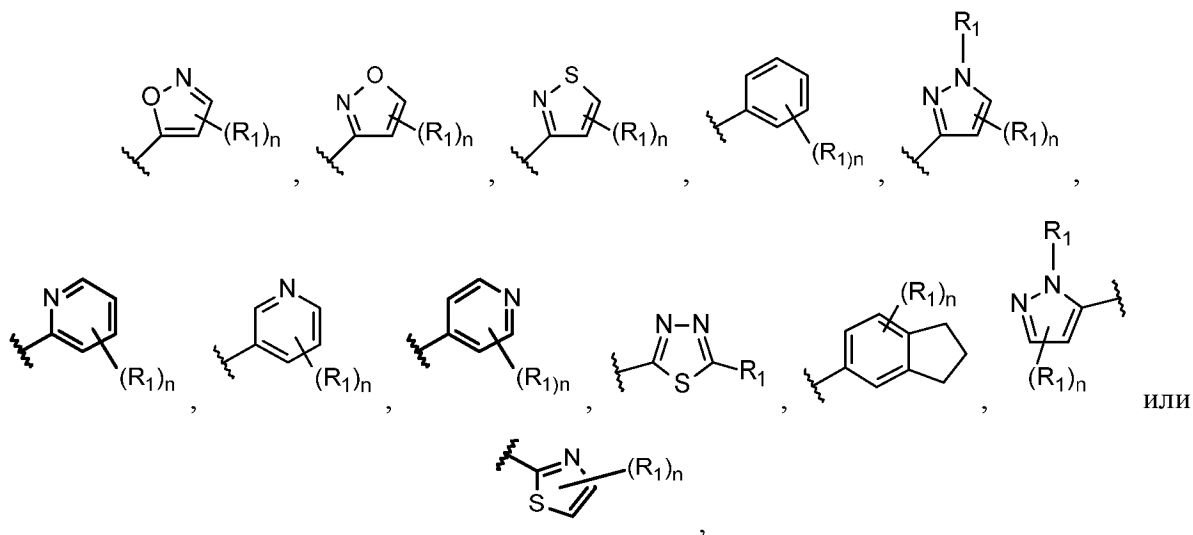
В некоторых аспектах в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I по меньшей мере один из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляет собой CH. В некоторых случаях каждый X₁, X₂, X₃ и X₄ представляет собой CH. Альтернативно, по меньшей мере один из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляет собой N. В одном варианте реализации X₁ представляет собой N, и каждый из X₂, X₃ и X₄ представляет собой CH. В другом варианте реализации X₂ представляет собой N, и каждый из X₁, X₃ и X₄ представляет собой CH. В некоторых соединениях по меньшей мере один из X₁ и X₂ представляет собой C-Cl или C-F. В других соединениях X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из C-Cl и C-F. В других соединениях X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из C-Cl и C-F, и оба X₃ и X₄ представляют собой CH. Альтернативно, X₁ и X₃ независимо выбраны из группы, состоящей из C-Cl и C-F. В некоторых соединениях X₂ представляет собой C-OCH₃ или C-CH₂-OH.

В некоторых соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I оба X₂ и X₃ представляют собой N. В других соединениях оба X₂ и X₃ представляют собой N, а X₁ и X₄ независимо выбраны из CH, C-Cl, C-F, C-OCH₃ и C-CH₂-OH. В других соединениях оба X₂ и X₃ представляют собой N, и оба X₁ и X₄ представляют собой CH. В других соединениях оба X₂ и X₃ представляют собой N, а X₁ и X₄ независимо представляют собой CH, C-Cl или C-F. В

некоторых соединениях оба X_1 и X_4 представляют собой N. В других соединениях оба X_1 и X_4 представляют собой N, а X_2 и X_3 независимо выбраны из CH, C-Cl, C-F, C-OCH₃ и C-CH₂-ОН. В других соединениях оба X_1 и X_4 представляют собой N, и оба X_2 и X_3 представляют собой CH. В других соединениях оба X_1 и X_4 представляют собой N, а X_2 и X_3 независимо представляют собой CH, C-Cl или C-F.

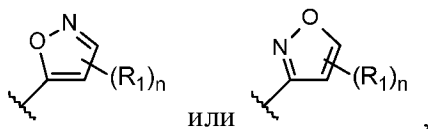
В некоторых соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I оба X_1 и X_3 представляют собой N, а X_2 и X_4 независимо выбраны из CH, C-Cl, C-F, C-OCH₃ и C-CH₂-ОН. В других соединениях оба X_1 и X_3 представляют собой N, и оба X_2 и X_4 представляют собой CH. В других соединениях оба X_1 и X_3 представляют собой N, а X_2 и X_4 независимо представляют собой CH, C-Cl или C-F.

В соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I или в их фармацевтически приемлемых солях фрагмент A-(R₁)_n представляет собой



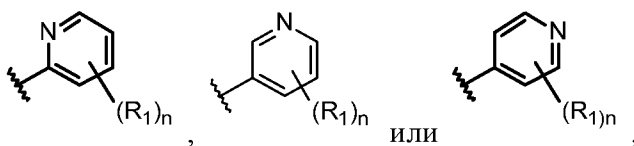
где волнистая линия означает присоединение к основной структуре, и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце A.

В одном аспекте в соединениях и солях формулы I фрагмент A-(R₁)_n представляет собой



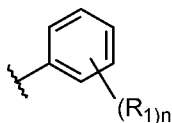
и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце A.

В одном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I фрагмент A-(R₁)_n представляет собой:



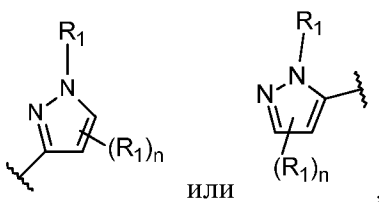
и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце A.

5 В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I фрагмент A-(R₁)_n представляет собой



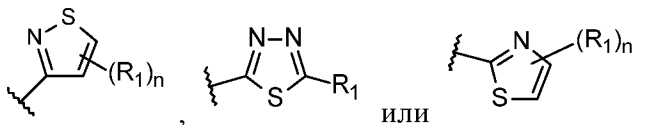
В одном варианте реализации n равен не более 5. В дополнительном варианте реализации n равен 1-3 или 1-2. В дополнительном варианте реализации, если n равен трем, то каждая группа R₁ независимо представляет собой галоген, метил или метокси. В другом варианте реализации, если n равен 2, то по меньшей мере один R₁ представляет собой галоген, а другой R₁ представляет собой метил или метокси. В другом варианте реализации n равен 2, и один R₁ представляет собой CF₃. В другом варианте реализации n равен 2, один R₁ представляет собой CF₃, а другая группа R₁ представляет собой -CH₂-пиперазинил, причем указанный пиперазинил необязательно замещен C₁-C₄ алкильной группой, такой как метил или этил.

В некоторых аспектах в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I фрагмент A-(R₁)_n представляет собой



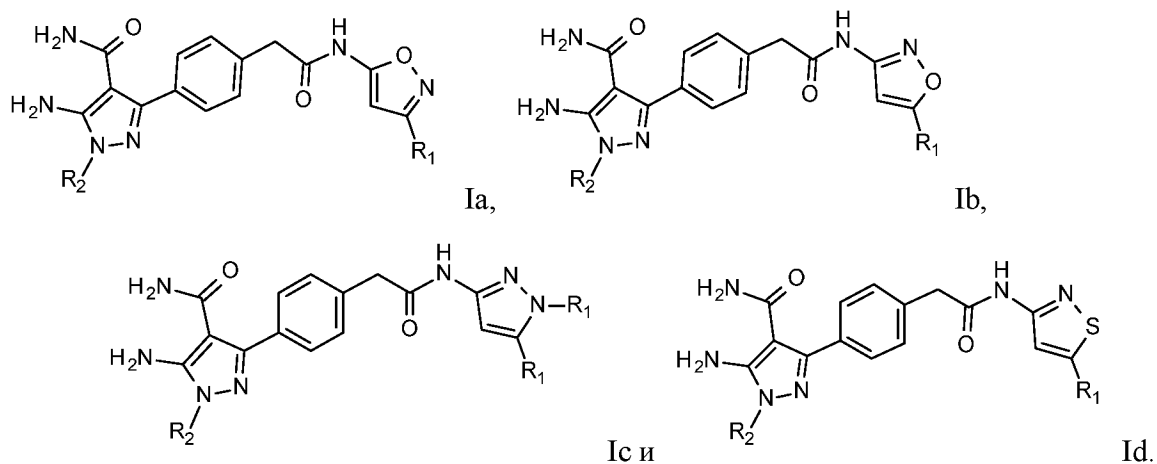
и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце A.

20 В некоторых аспектах в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формулы I фрагмент A-(R₁)_n представляет собой



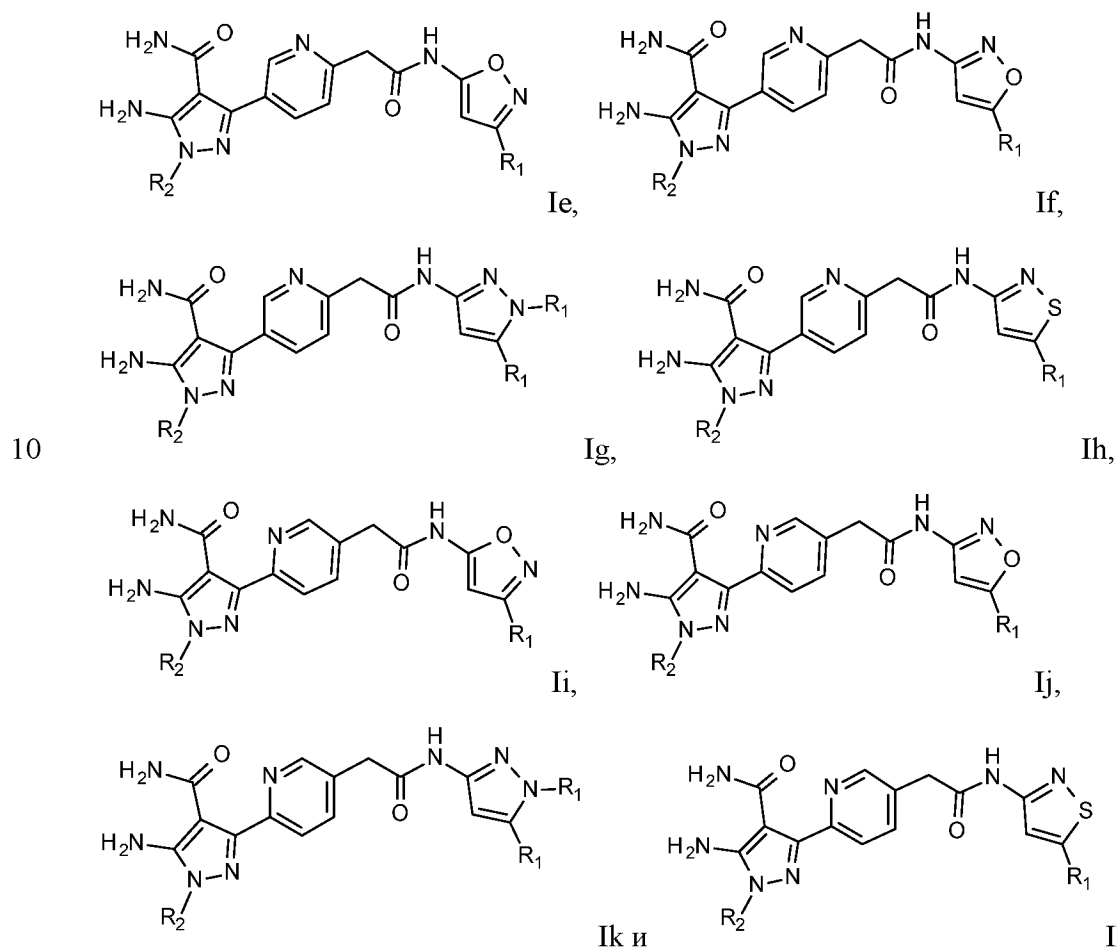
и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце A.

Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I включают соединения и фармацевтически приемлемые соли формул Ia, Ib, Ic и Id:



- 5 В соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул Ia, Ib, Ic и Id все X₁, X₂, X₃ и X₄ для формулы I представляют собой СН.

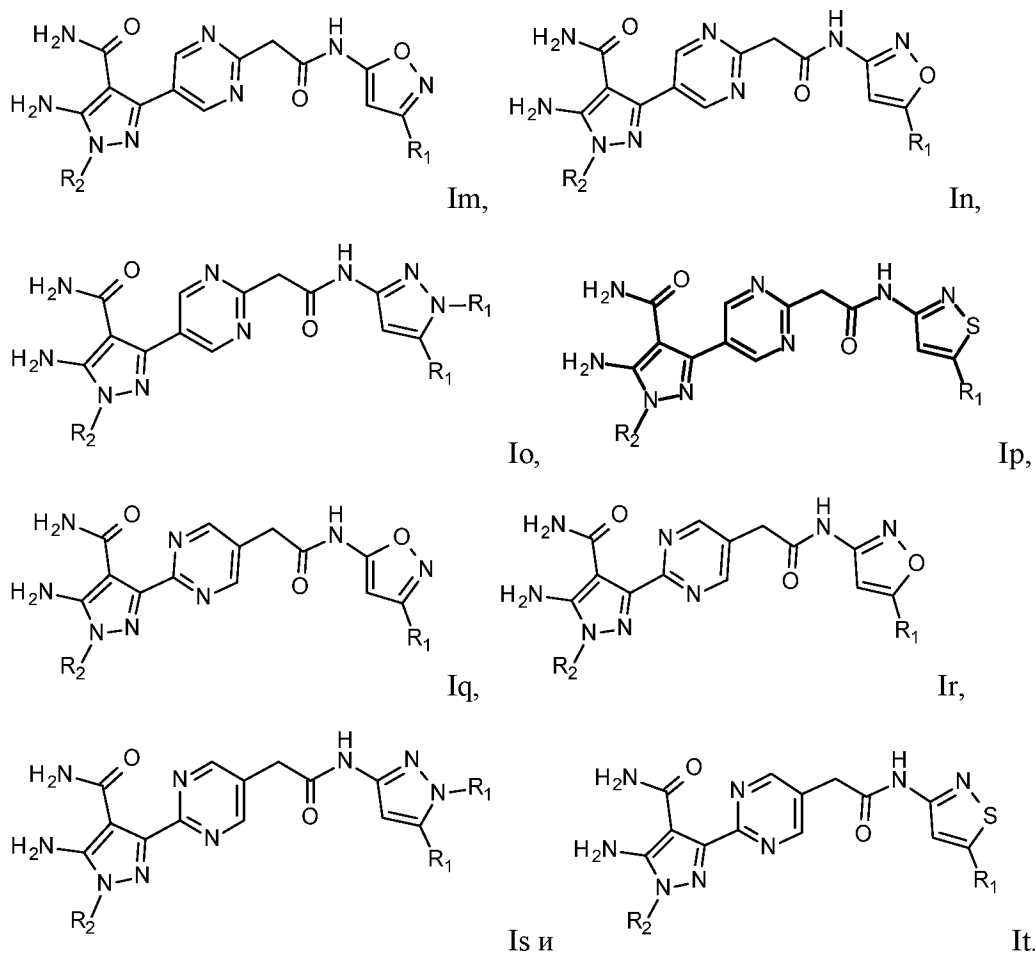
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I также включают соединения формул Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il и их фармацевтически приемлемые соли:



Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул Ie – II соответствуют формуле I, где один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N, а остальные представляют собой CH.

Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I также включают соединения формул Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, It и их фармацевтически приемлемые соли:

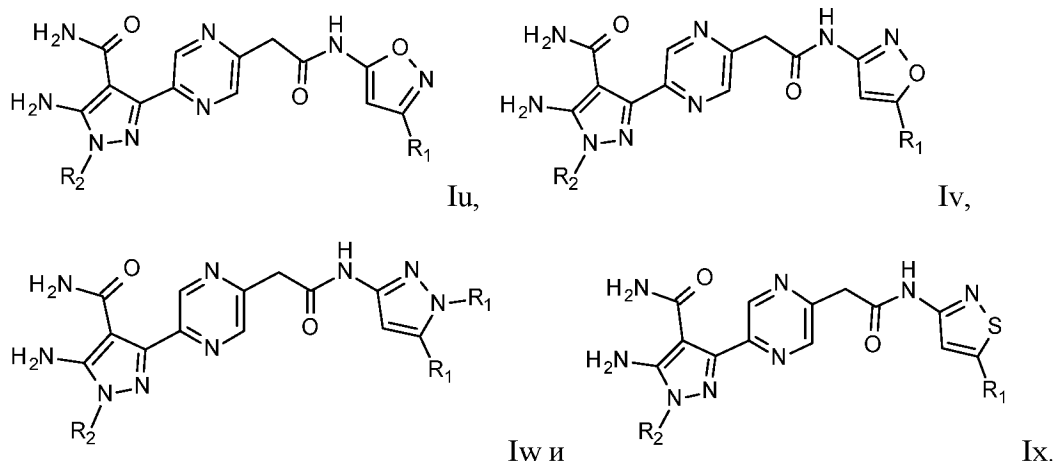
5



- 10 Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is и It соответствуют соединениям формулы I, где оба X_2 и X_3 представляют собой N, и оба X_1 и X_4 представляют собой CH, или оба X_2 и X_3 представляют собой CH, и оба X_1 и X_4 представляют собой N.

Соединения формулы I также включают соединения формул Iu, Iv, Iw и Ix:

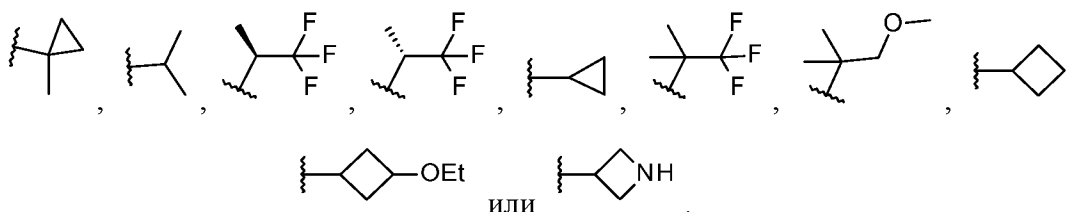
15



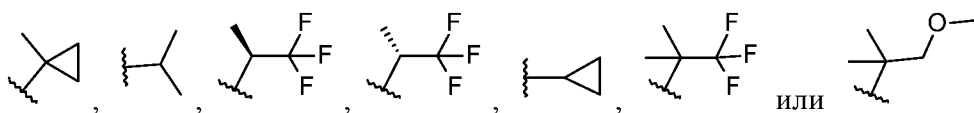
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул Iu, Iv, Iw и Ix соответствуют соединениям формулы I, где оба X_1 и X_3 представляют собой N, и оба X_2 и X_4 представляют собой CH.

В соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia – Ix R_2 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_4$ алкил-тетрагидрофуранил, $-C_1-C_6$ гидроксиалкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил, $-C_1-C_6$ алкил-О- C_1-C_2 алкил, $-C_3-C_6$ циклоалкил, тетрагидрофуранил, пиранил, $-C_1-C_4$ алкил-тетрагидропиранил, $-C_1-C_4$ алкил $-C_3-C_6$ циклоалкил и азетидинил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, циклопропила или моно-, ди- или тригалогенметила. В одном варианте реализации $-C_1-C_6$ алкил представляет собой этильную группу.

В одном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia – Ix R_2 представляет собой *трет*-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -циклопропил, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 3-пиранил, 4-пиранил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ -(2-тетрагидрофуранил), $-\text{CH}_2$ -(3-тетрагидрофуранил), $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, циклопентил,



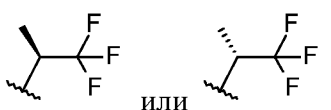
В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia – Ix R_2 представляет собой



В одном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia
 – Ix R₂ представляет собой



5 В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia
 – Ix R₂ представляет собой



В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia

– Ix R₂ представляет собой или

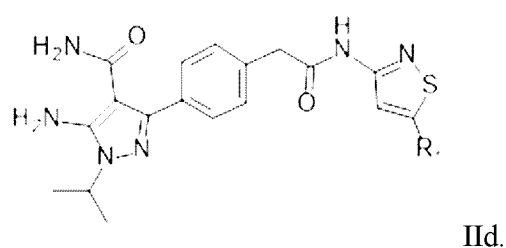
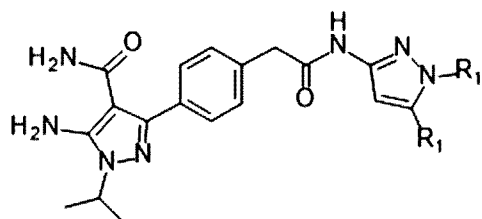
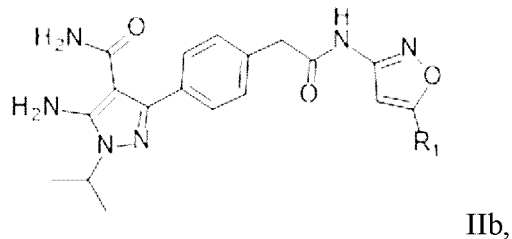
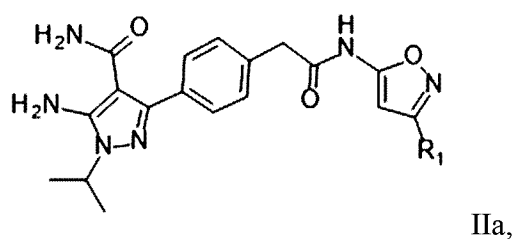
10 В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia

– Ix R₂ представляет собой

В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I и Ia

– Ix R₂ представляет собой

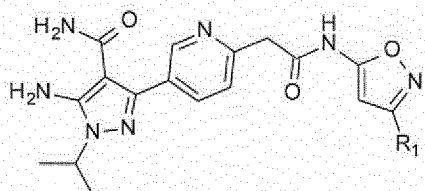
15 В одном аспекте соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I
 включают соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIa – IIx, и IIIa – IIIx:



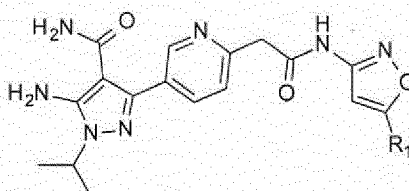
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIa, IIb, IIc и IId соответствуют соединениям формулы I, где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH и R_2 представляет собой изопропил.

Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I также включают

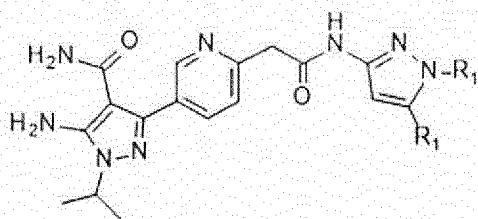
- 5 соединения формул IIe, IIf, IIg, IIh, Iii, IIj, IIk, III и их фармацевтически приемлемые соли:



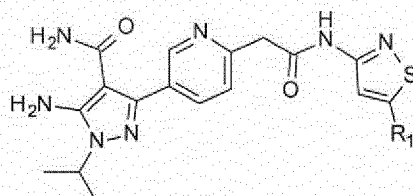
IIe,



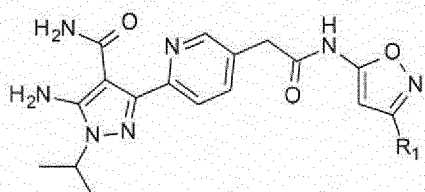
IIf,



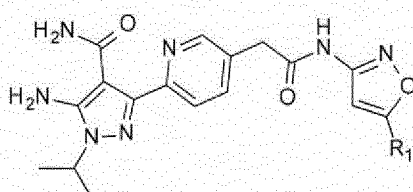
IIg,



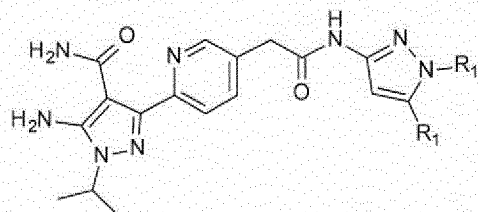
IIh,



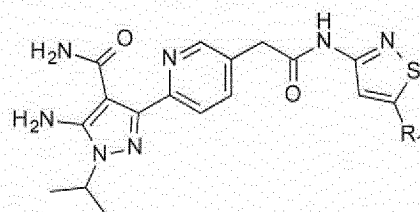
Iii,



IIj,



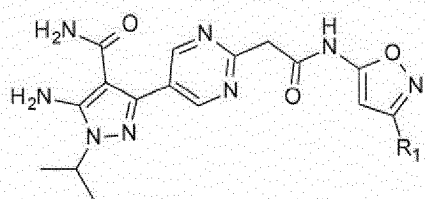
IIk и



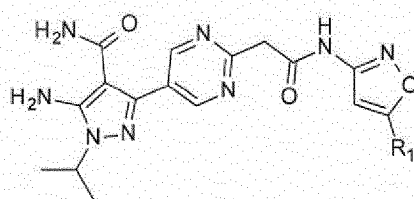
III.

- 10 Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIe – III соответствуют соединениям формулы I, где один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N, а остальные представляют собой CH, и R_2 представляет собой изопропил.

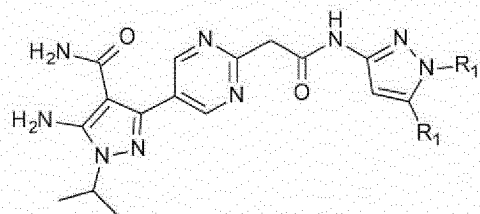
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I также включают соединения формул IIm, IIn, IIo, IIp, IIq, IIr, IIs, IIт и их фармацевтически приемлемые соли:



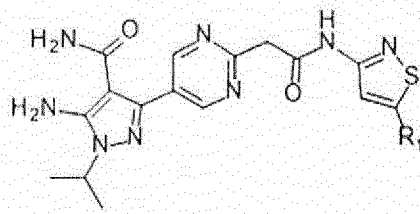
IIм,



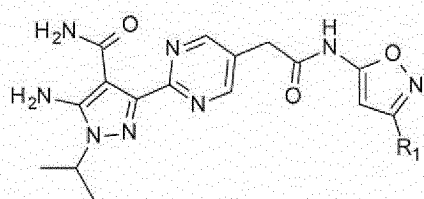
IIп,



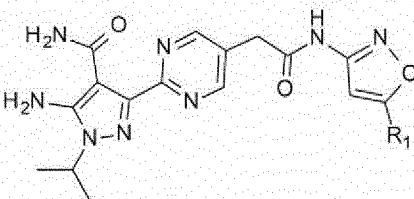
IIо,



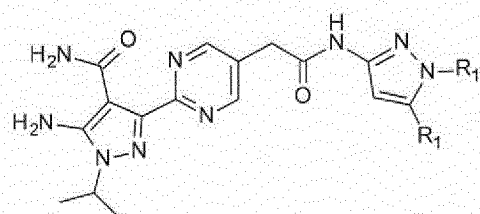
IIр,



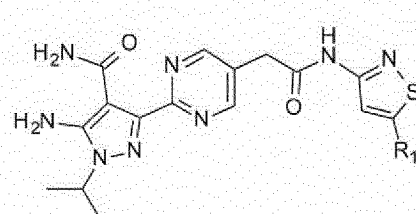
IIq,



IIr,



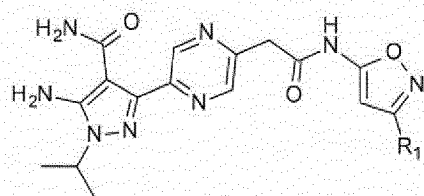
IIс и



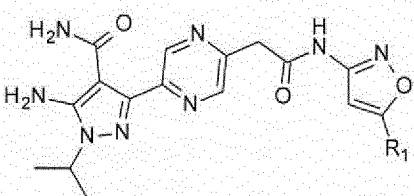
IIт.

- 5 Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIм, IIп, IIо, IIр, IIq, IIr, IIс и IIт соответствуют соединениям формулы I, где оба X_2 и X_3 представляют собой N, и оба X_1 и X_4 представляют собой CH, или оба X_2 и X_3 представляют собой CH, и оба X_1 и X_4 представляют собой N, и R_2 представляет собой изопропил.

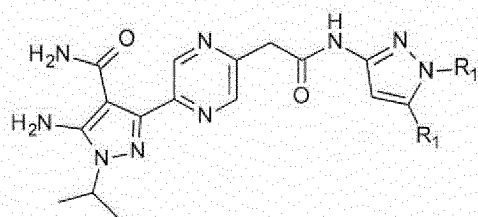
Соединения формулы I также включают соединения формул IIu, IIv, IIw и IIx:



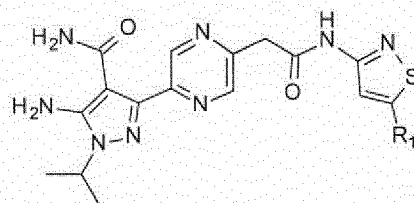
IIu,



IIv,

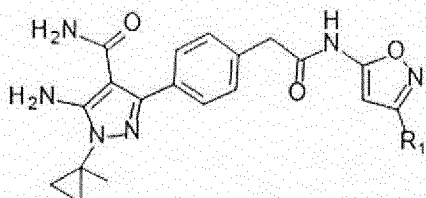


IIw и

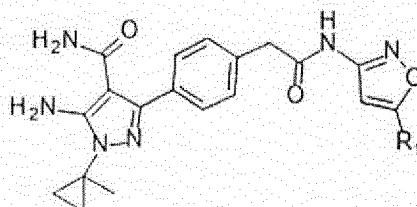


IIx.

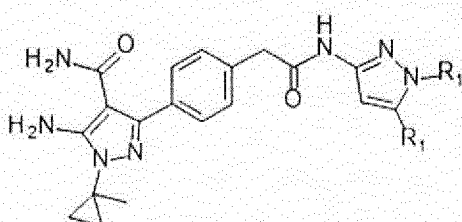
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIu, IIv, IIw и IIx соответствуют соединениям формулы I, где оба X_1 и X_3 представляют собой N, и оба X_2 и X_4 представляют собой CH, и R_2 представляет собой изопропил. Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I включают соединения формул IIIa, IIIb, IIIc и IIId и их фармацевтически приемлемые соли:



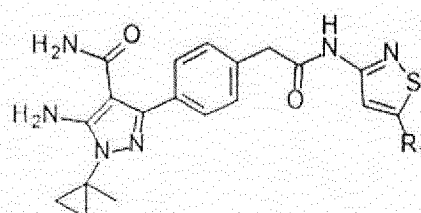
IIIa,



IIIb,



IIIc и

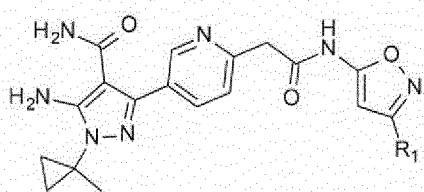


IIId.

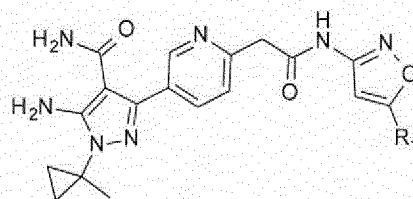
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIIa, IIIb, IIIc и IIId соответствуют соединениям формулы I, где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH и R_2 представляет собой



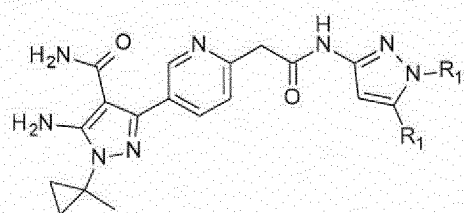
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I также включают соединения формул IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, IIIk, IIIl и их фармацевтически приемлемые соли:



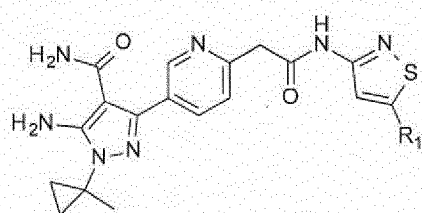
IIIe,



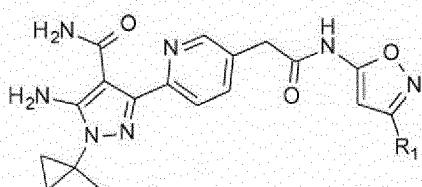
IIIf,



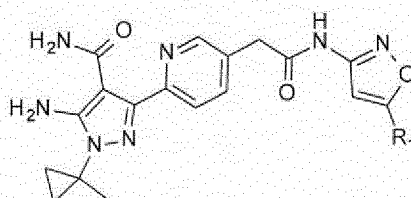
IIIg,



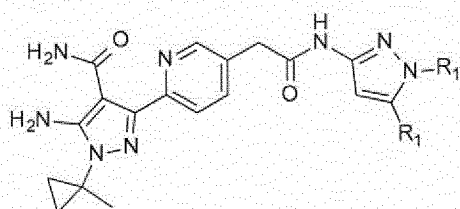
IIIh,



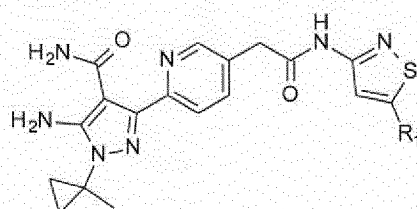
IIIi,



IIIj,



IIIk и



IIIl.

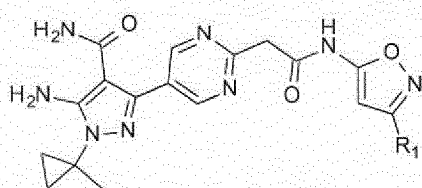
- Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIIe – IIIl соответствуют
- 5 соединениям формулы I, где один из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляет собой N, а остальные

представляют собой CH, и R₂ представляет собой

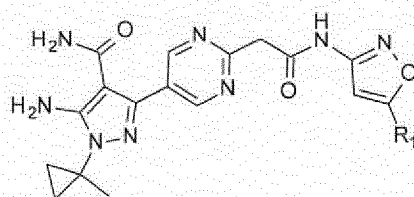


Соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I также включают соединения формул IIIm, IIIn, IIIo, IIIp, IIIq, IIIr, IIIs, IIIt и их фармацевтически приемлемые соли:

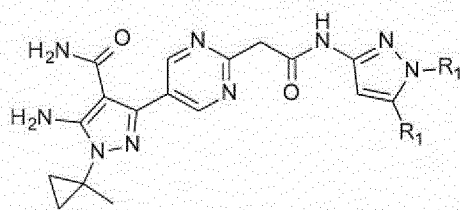
10



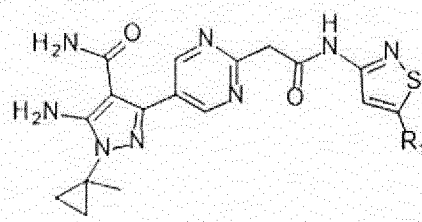
IIIm,



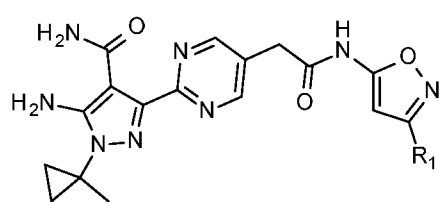
IIIn,



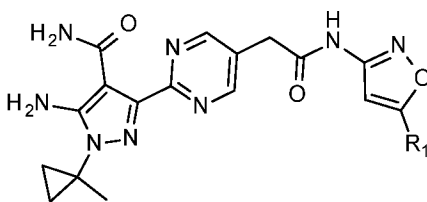
IIIo,



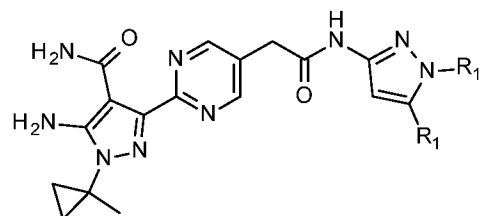
IIIp,



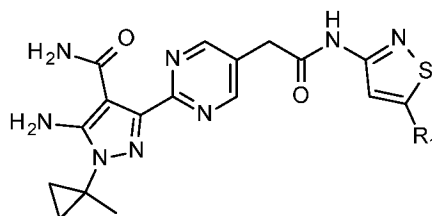
IIIq,



IIIr,



IIIs и

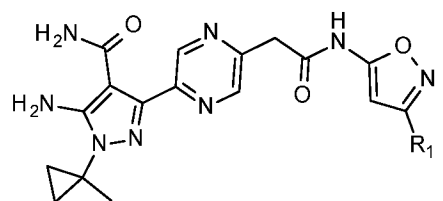


IIIт.

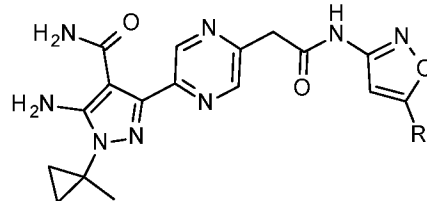
Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIIm, IIIn, IIIo, IIIp, IIIq, IIIr, IIIs и IIIт соответствуют соединениям формулы I, где оба X₂ и X₃ представляют собой N, и оба X₁ и X₄ представляют собой CH, или оба X₂ и X₃ представляют собой CH, и оба X₁ и X₄

представляют собой N, и R₂ представляет собой .

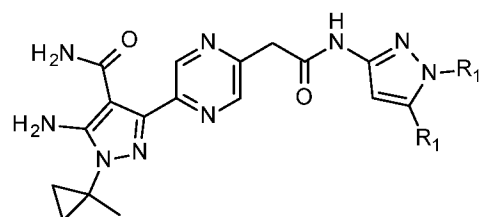
Соединения формулы I также включают соединения формул IIIu, IIIv, IIIw и IIIx:



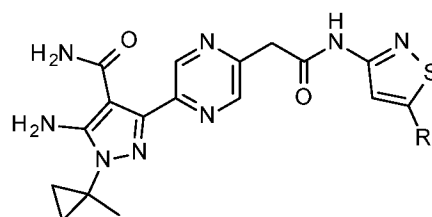
IIIu,



IIIv,



IIIw и



IIIx.

Соединения и фармацевтически приемлемые соли формул IIIu, IIIv, IIIw и IIIx соответствуют соединениям формулы I, где оба X₁ и X₃ представляют собой N, и оба X₂ и X₄ представляют собой CH, или оба X₂ и X₄ представляют собой N, и оба X₁ и X₃ представляют собой CH, и R₂

представляет собой .

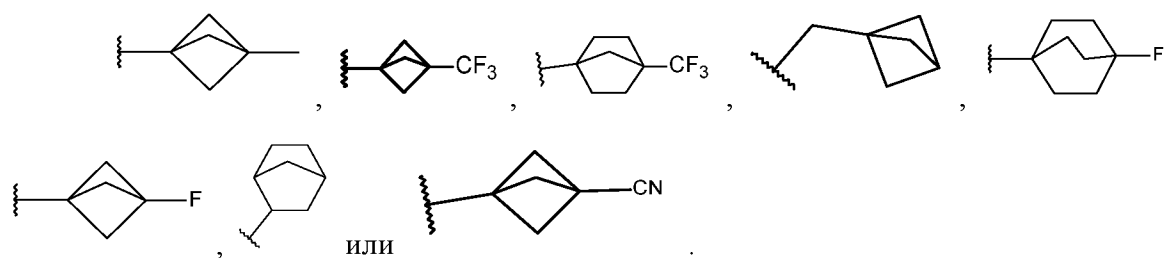
В одном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – IX, Па – Пх и Ша – Шх каждый R₁ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₄-C₈ мостиковый бициклоалкил, C₅-C₁₂ спиран, где каждый R₁ необязательно замещен одним или более из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N-диметилметиламина или моно-, ди- или тригалогенметила.

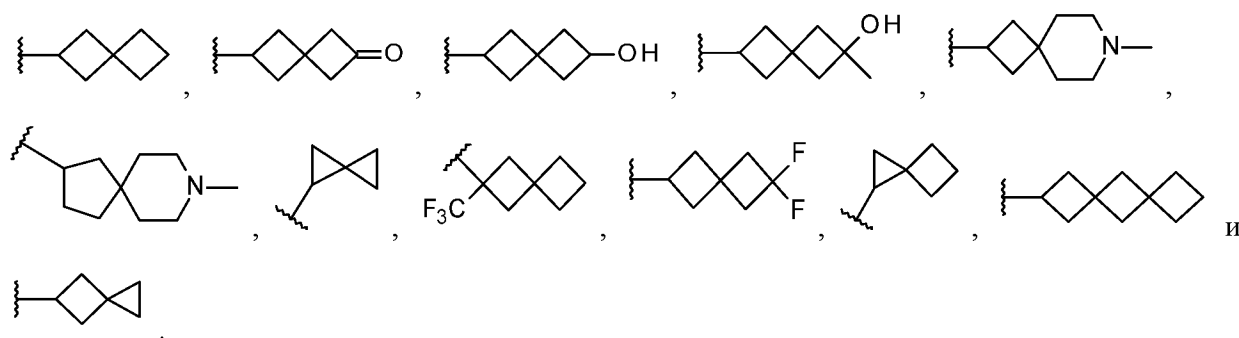
В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – IX, Па – Пх и Ша – Шх каждый R₁ независимо представляет собой 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-дихлор-3-фторфенил, 2-метил-4-хлорфенил, 2-хлор-4-метоксифенил, 2-хлор-4-трифторметилфенил, 2-метокси-4-хлорфенил, 2,2-диметилпропил; 2-хлор-4-фторфенил; 2,4-дихлорфенил; 1,1-диметил-2,2,2-трифторэтил; 1,1-диметилэтил; 1,1-диметилпропил; трифторметил; 1,1-диметил-2,2-дифторпропил; 1,1-диметил-3,3,3-трифторпропил; 1-метилциклопропил; (1-метилциклопропил)метил; 3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил; 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил; или (3,3-диметилциклобутил)метил.

В дополнительном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – IX, Па – Пх и Ша – Шх каждый R₁ независимо представляет собой C₄-C₈ мостиковый бициклоалкил, который является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила, CF₃, галогена и CN.

В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – IX, Па – Пх и Ша – Шх каждый R₁ независимо представляет собой C₄-C₈ мостиковый бициклоалкил, который является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из метил, этил, CF₃, галогена и CN.

В некоторых аспектах в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – IX, Па – Пх и Ша – Шх каждый R₁ независимо представляет собой мостиковый C₄-C₈ бициклоалкил, который представляет собой





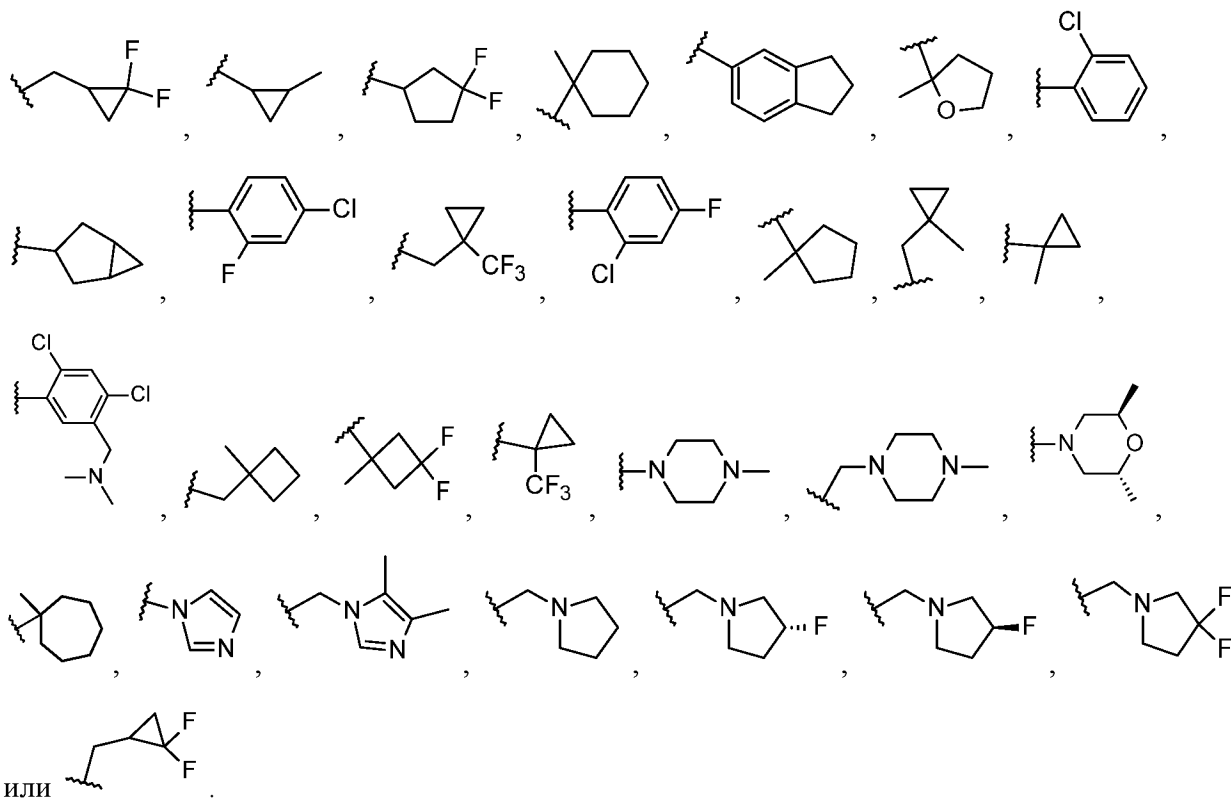
В одном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – IX, Pa – Px и Sha – Shx n равен 1, и R₁ представляет собой C₅-C₁₂ спиран, который является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из =O, -OH, метила, этила, CF₃ и галогена.

В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – IX, Pa – Px и Sha – Shx каждый R₁ независимо представляет собой галоген, C₁–C₆ алкил, -(C₀–C₄ алкил)(C₃–C₇ циклоалкил), -(C₀–C₄ алкил)(фенил), -(C₁–C₄ алкил)(C₅–C₆ гетероалкил), -(C₀–C₄ гетероалкил)(C₃–C₇ циклогетероалкил) или -(C₀–C₄ алкил)(C₅–C₆ гетероарил), где каждый R₁ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N-диметилметиламина и моно-, ди- или тригалогенметила.

В одном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – Ix, Pa – Px и Sha – Shx каждый R₁ является незамещенным. В альтернативном аспекте каждый R₁ замещен не более чем четырьмя группами, или не более чем тремя группами, или не более чем двумя группами, или только одной группой.

В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – Ix, Па – Пх и Ша – Шх каждый R₁ независимо представляет собой -CH₂C(CH₃)₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -CF₂CH₃, -CH₂CH₂CF₃, -C(CH₃)₂F, -C(CH₃)₂CF₃, -CH₂-циклопентил, -CH₂-

- циклогексил, -CH₂-циклопропил, -CH₂-циклобутил, -CH₂-морфолинил, -CH₂-пирролидинил, фенил, нафтил, пиран-4-ил, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 2-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 3-трифторметилфенил, 3-фтор-5-трифторметилфенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, 2,4-диметилфенил, 4-хлорфенил, 2-метилфенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 2-метоксифенил, 4-дифторметоксифенил, -C(CH₃)₂SO₂CH₃, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 3-хлорфенил, метил, этил, *трет*-бутил, изопропил, трифторметил, 3-метоксифенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 2,4,6-трифторметилфенил, 3-тетрагидрофуранил, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂OH, 3,3-диметилциклобут-1-ил, 2,3-дихлорбензил, 3,3-дифторметилциклобутил, 2,2-диметилциклопроп-1-ил, 2,2-дифторциклопропил, N-метилимидазолил, 2-метил-4-хлорфенил, 2,4-дихлор-3-фторфенил, -CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂C(CH₃)₃, -CH(CH₃)циклопропил, 2,6-дифторфенил, пирид-2-ил, пирид-3-ил, пирид-4-ил, 3-хлорпирид-2-ил, 2-метилпирид-3-ил, 4-метилпирид-3-ил, 3,5-дихлорпирид-2-ил, 3,3-дифторциклопентил, фтор, хлор, бром, 2-метокси-4-хлорфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, бензил, пиперидинил, 4-метилпиперидинил, 4-метоксипиперидинил, N-метилпиразол-3-ил, -C(O)-пиперидинил, -OCHF₂,

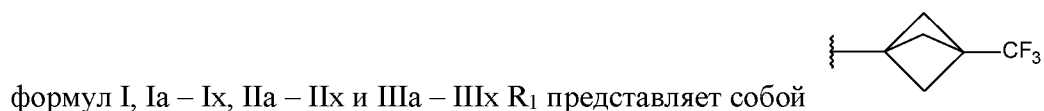


В одном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia –

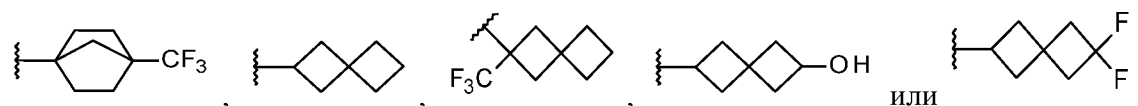


В дополнительном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – Ix, Па – Пх и Ша – Шх R₁ представляет собой 2,2-диметилпропил.

5 В дополнительном аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях



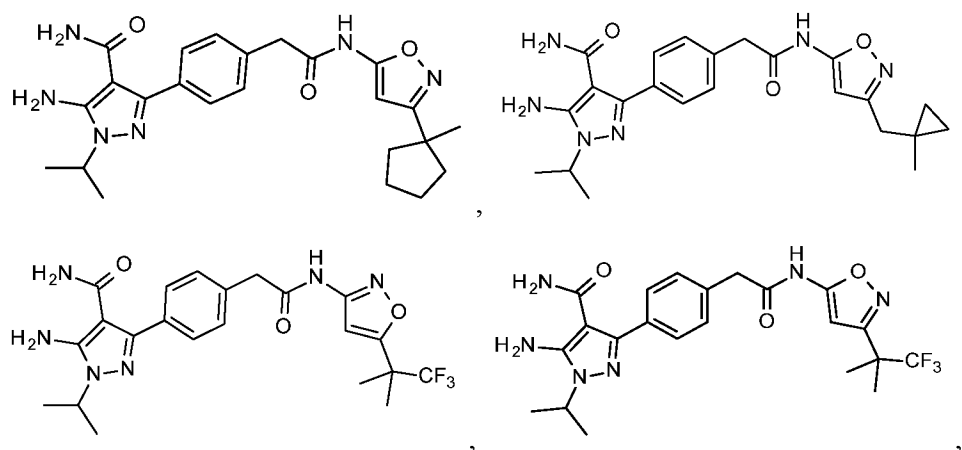
В другом аспекте в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – Ix, Па – Пх и Ша – Шх каждый R₁ независимо представляет собой

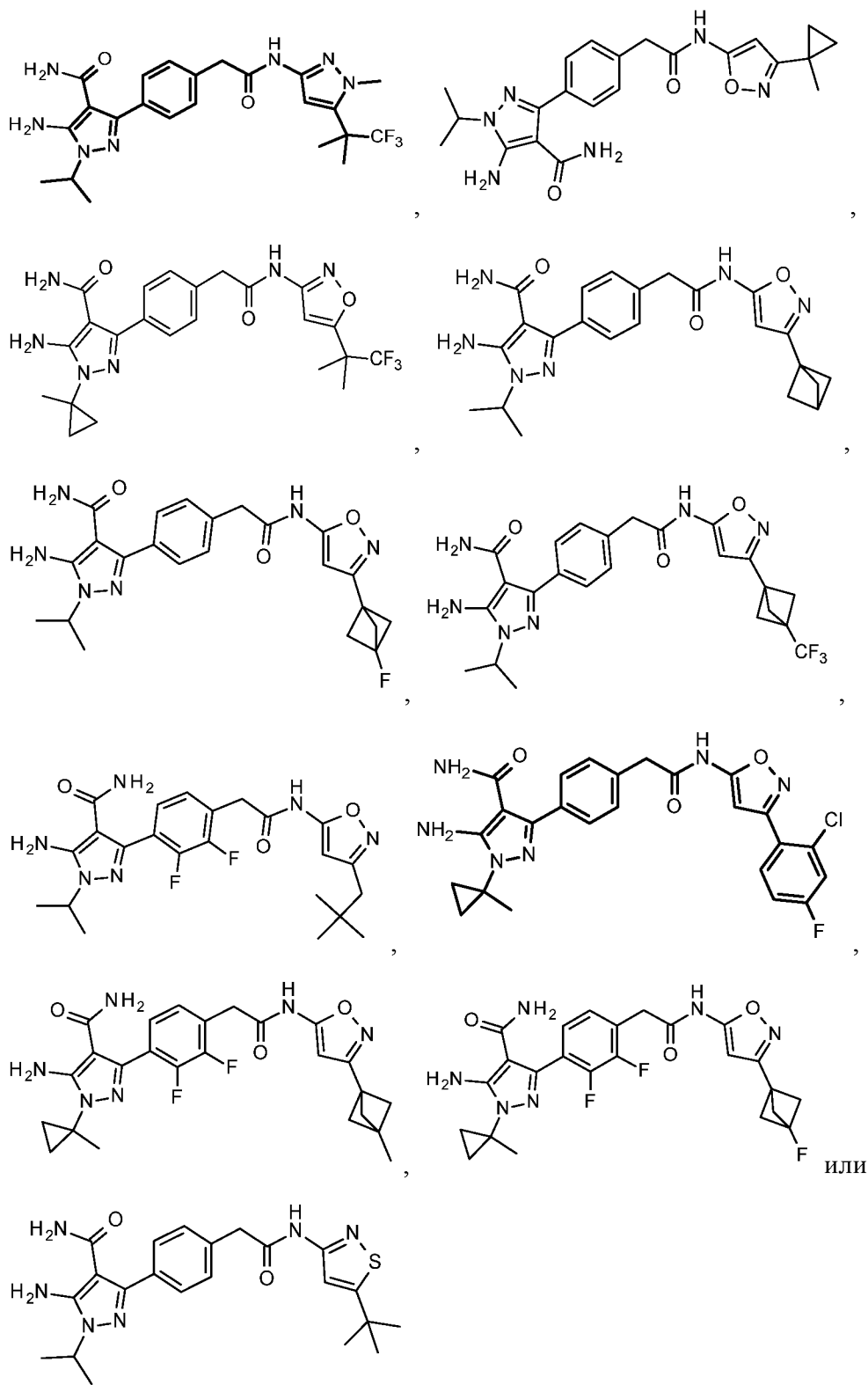


10 В различных аспектах в соединениях и фармацевтически приемлемых солях формул I, Ia – Ix, Па – Пх и Ша – Шх R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил, который является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N-диметилметиламина или

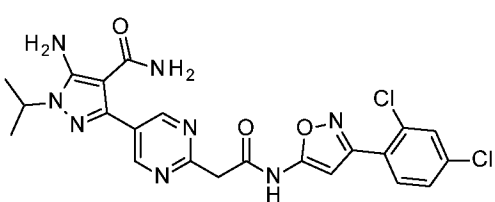
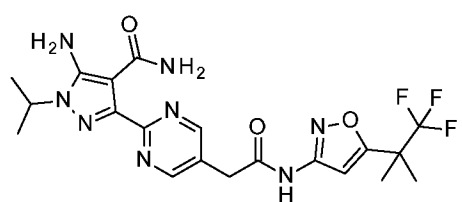
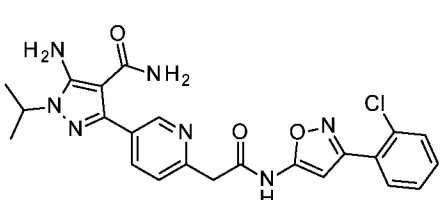
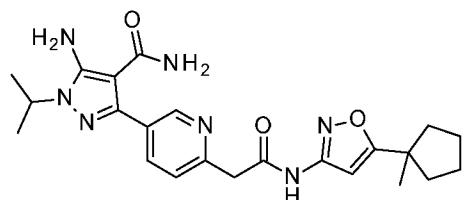
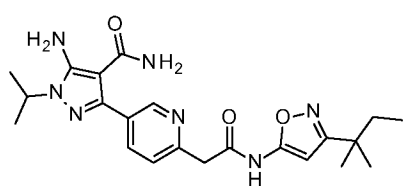
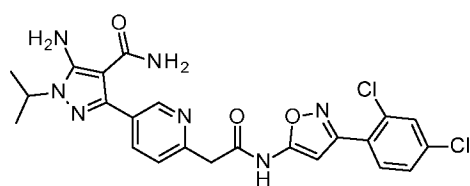
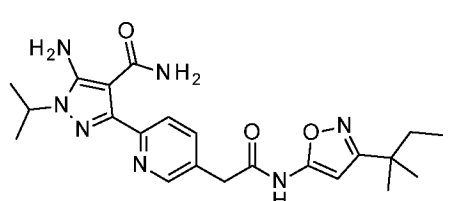
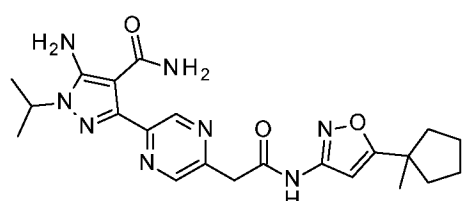
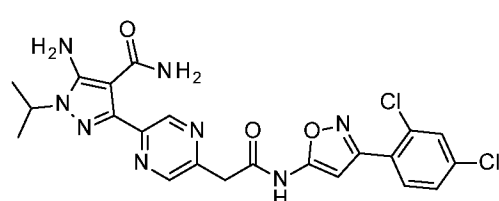
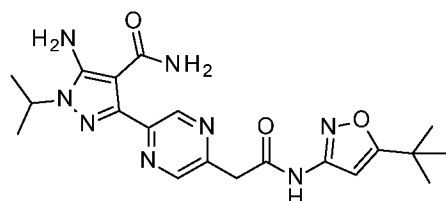
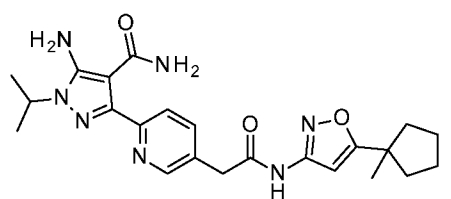
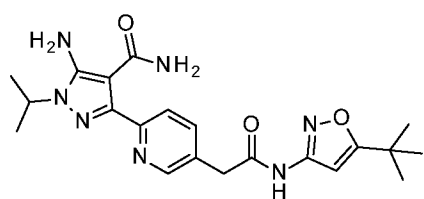
15 моно-, ди- или тригалогенметила.

В другом аспекте соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I представляют собой:

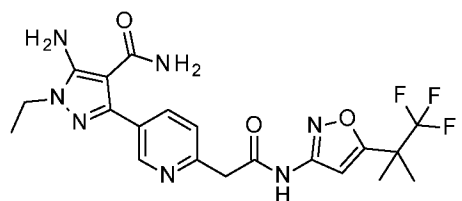




В дополнительном аспекте соединения и фармацевтически приемлемые соли формулы I представляют собой:



и



Определения

Специальные соглашения о химической номенклатуре, используемые в данном документе, известны специалистам в области химии. Для некоторых терминов представлено конкретное определение для дополнительной ясности.

5 В данном контексте термин «алкил» означает насыщенные линейные или разветвленные одновалентные углеводородные радикалы, состоящие из одного-шести атомов, например, «C₁-C₆ алкил». В тех случаях, где указан ноль, например, C₀-C₄ алкил или C₀-C₃ алкил, указанный компонент группы заместителя может отсутствовать, таким образом, если C₅ гетероциклоалкильный заместитель находится в положении R₂ формулы (I), то C₅ гетероциклоалкильный заместитель может быть описан как -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ гетероциклоалкильный) заместитель, описанный для R₂ (т.е. группа заместителя представляет собой -(C₀)(C₅ гетероциклоалкил)). Примеры включают, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, 1-пропил, изопропил и бутил. Таким же образом, в данном контексте термин «гетероалкил» означает насыщенные линейные или разветвленные одновалентные алкильные молекулы, определение которых приведено в данном документе, содержащие один или более гетероатомов, которые заменяют атом(ы) углерода в алкильной цепи. Обычно в гетероалкильной группе присутствует не более четырех гетероатомов или не более трех гетероатомов.

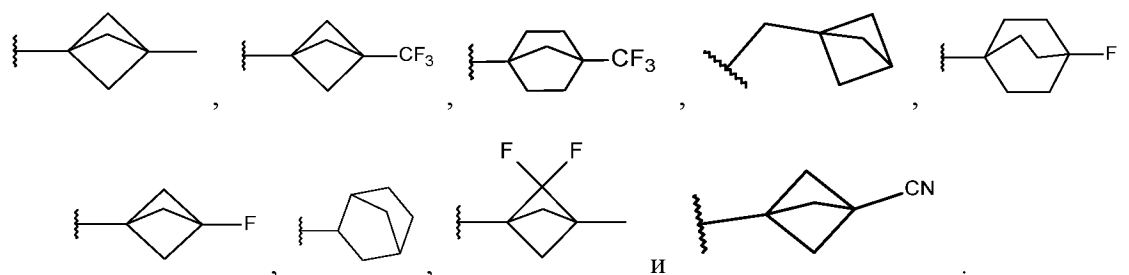
20 В данном контексте термин «арил» относится к функциональной группе или заместителю, полученному из ароматического кольца, содержащему от шести до десяти атомов углерода, например, C₆-C₁₀ арил, или от пяти до шести атомов углерода, например, C₅-C₆ арил, и не содержащему гетероатомы. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил. В данном контексте термин «гетероарил» относится к функциональной группе или заместителю, полученному из ароматического кольца, содержащему атомы углерода и один или более гетероатомов (например, азот, кислород или серу) в составе ароматического кольца. Примеры включают кольца, содержащие пять или шесть атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваясь ими, пиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, фуранил, пирролил, тиофенил, имидазолил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил и тиазолил.

30 В данном контексте термин «C₃-C₇ циклоалкил» означает циклическую алкильную молекулу, содержащую от трех до семи атомов углерода. Примеры C₃-C₇ циклоалкилов включают, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил и циклопентил. Аналогично, в данном контексте термины «гетероциклоалкил» и «циклогетероалкил» означают

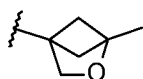
циклоалкильную молекулу, определение которой приведено в данном документе, содержащую, в целом, от трех до семи атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Гетероциклоалкильные или циклогетероалкильные группы могут быть конденсированы с другими группами, такими как фенильные группы. Например, пиперидин, конденсированный с фенилом, может образовывать тетрагидроизохинолин или тетрагидрохинолин.

В данном контексте термины «бициклический», «бициклил» и «бициклоалкил» относятся к группе, содержащей два или более конденсированных или мостиковых колец. C₄-C₁₀ бициклический, C₄-C₁₀ бициклил и C₄-C₁₀ бициклоалкил содержат от четырех до десяти атомов углерода. Если бициклическая группа является конденсированной, то два кольца имеют два общих смежных атома. Если бициклическая группа является мостиковой (также называемой мостиковым бициклоалкилом), то два кольца имеют три или более общих атомов. Мостиковые бициклоалкильные группы могут иметь от четырех до десяти атомов углерода или от четырех до восьми атомов углерода. Такие группы могут быть упомянуты как «C₄-C₁₀ мостиковый бициклоалкил» или «C₄-C₈ мостиковый бициклоалкил», соответственно. Бициклические молекулы могут быть полностью алифатическими, полностью ароматическими или смешанными ароматическими и алифатическими. Термин «C₄-C₁₀ гетеробициклические» относится к «C₄-C₁₀ бициклическим группам» в соответствии с приведенным определением, которые также содержат один или более гетероатомов.

Примеры мостиковых бициклоалкильных групп, пригодных для соединений формулы (I), включают, но не ограничиваясь ими:



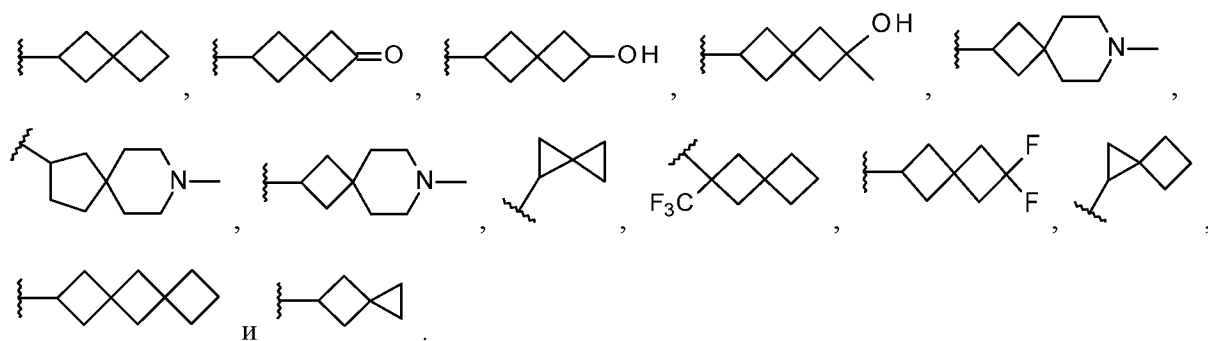
Примеры C₄-C₁₀ гетеробициклических групп включают, но не ограничиваясь этим:



В данном контексте термины «C₅-C₁₂ спиранил» или «спиран», или «спираны» относятся к спироциклической кольцевой системе. «C₅-C₁₂ спиранил», «C₅-C₁₂ спиран» и «C₅-C₁₂ спираны» относятся к спироциклическим кольцевым системам, содержащим от 5 до 12

кольцевых атомов углерода. Spiroциклическая кольцевая система содержит по меньшей мере два и до четырех колец, по меньшей мере два из которых должны быть соединены посредством спиро-присоединения. C₅-C₁₂ спираны могут быть незамещенными или замещенными, как описано в данном документе.

- 5 «C₅-C₁₂ гетероспиранил» относится к spiroциклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 12 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, т.е. не является углеродом. Гетероспиранильная кольцевая система содержит от двух до четырех колец, по меньшей мере два из которых должны быть соединены посредством спиро-присоединения. C₅-C₁₂ гетероспираны могут быть
- 10 незамещенными или замещенными, как описано в данном документе. Примеры замещенных и незамещенных C₅-C₁₂ спиранов и C₅-C₁₂ гетероспиранов включают, но не ограничиваясь ими:



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

- В данном контексте термин «оксо» означает атом кислорода, который связан двойной связью с атомом углерода, что может быть показано как =O.
- 20

- Соединения формул I, Ia – IX, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx могут быть дейтерированными или тритированными в одном или более положениях, и такие дейтерированные или тритированные формы являются частью данного изобретения. Дейтерированные модификации включают замену одного или более атомов водорода в лекарственном соединении на атомы дейтерия с целью замедления CYP-опосредованного метаболизма лекарственного соединения или уменьшения образования нежелательных метаболитов.
- 25
- Тритированные модификации обуславливают радиоактивность молекулы и обеспечивают возможность определения исследователями места нахождения лекарственного вещества в организме и профиля его метаболизма.

Соединения формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или Sha – Shx, описанные в данном документе, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли. Такие фармацевтически приемлемые соли соединений формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или Sha – Shx считаются включенными. Фармацевтически приемлемые соли и общие способы их получения известны в данной области техники (см., например, P. Stahl, *et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2^е пересмотренное издание (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, том 66, № 1, январь 1977).

Соединения формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или Sha – Shx, описанные в данном документе, обычно эффективны в широком диапазоне доз. Например, суточные дозы входят в диапазон от около 0,1 мг/кг до около 200 мг/кг. Кроме того, соединения формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или Sha – Shx, описанные в данном документе, можно вводить, например, в количестве от около 0,05 мг/кг до около 150, от около 0,1 мг/кг до около 150, от около 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 150 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 20 мг/кг до около 40 мг/кг, от около 25 мг/кг до около 35 мг/кг, от около 50 мг/кг до около 70 мг/кг, от около 55 мг/кг до около 65 мг/кг, от около 90 мг/кг до около 110 мг/кг, от около 95 мг/кг до около 105 мг/кг или от около 50 мг/кг до около 150 мг/кг.

Альтернативно, соединения формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или Sha – Shx, описанные в данном документе, можно вводить, например, в количестве от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг, или от около 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг, или от 1 мг/кг до около 9 мг/кг, или от около 2 мг/кг до около 8 мг/кг, или от около 3 мг/кг до 7 мг/кг. Кроме того, соединения формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или Sha – Shx, описанные в данном документе, можно вводить, например, в количестве около 1 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2 мг/кг, 2,1 мг/кг, 2,2 мг/кг, 2,3 мг/кг, 2,4 мг/кг, 2,5 мг/кг, 2,6 мг/кг, 2,7 мг/кг, 2,8 мг/кг, 2,9 мг/кг, 3 мг/кг, 3,1 мг/кг, 3,2 мг/кг, 3,3 мг/кг, 3,4 мг/кг, 3,5 мг/кг, 3,6 мг/кг, 3,7 мг/кг, 3,8 мг/кг, 3,9 мг/кг, 4, мг/кг, 4,1 мг/кг, 4,2 мг/кг, 4,3 мг/кг, 4,4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 4,6 мг/кг, 4,7 мг/кг, 4,8 мг/кг, 4,9 мг/кг, 5 мг/кг, 5,1 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,3 мг/кг, 5,4 мг/кг, 5,5 мг/кг, 5,6 мг/кг, 5,7 мг/кг, 5,8 мг/кг, 5,9 мг/кг, 6 мг/кг, 6,1 мг/кг, 6,2 мг/кг, 6,3 мг/кг, 6,4 мг/кг, 6,5 мг/кг, 6,6 мг/кг, 6,7 мг/кг, 6,8 мг/кг, 6,9 мг/кг, 7 мг/кг, 7,1 мг/кг, 7,2 мг/кг, 7,3 мг/кг, 7,4 мг/кг, 7,5 мг/кг, 7,6 мг/кг, 7,7 мг/кг, 7,8 мг/кг, 7,9 мг/кг, 8 мг/кг, 8,1 мг/кг, 8,2 мг/кг, 8,3 мг/кг, 8,4 мг/кг, 8,5 мг/кг, 8,6 мг/кг, 8,7 мг/кг, 8,8 мг/кг, 8,9 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 9,2 мг/кг, 9,3 мг/кг, 9,4 мг/кг, 9,5 мг/кг, 9,6 мг/кг, 9,7 мг/кг, 9,8 мг/кг, 9,9 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45

мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг, около 105 мг/кг, около 110 мг/кг, около 115 мг/кг, около 120 мг/кг, около 125 мг/кг, около 130 мг/кг, около 135 мг/кг, около 140 мг/кг, около 145 мг/кг, около 150 мг/кг, около 155 мг/кг, около 160 мг/кг, около 165 мг/кг, около 170 мг/кг, около 175 мг/кг, около 180 мг/кг, около 185 мг/кг, около 190 мг/кг, около 195 мг/кг или около 200 мг/кг. Суточное введение можно осуществлять один раз в сутки или в виде нескольких доз, например, при введении два раза в сутки (BID). Доза может составлять 160 мг перорально два раза в сутки для пациентов с массой >50 кг, или 120 мг для пациентов с массой <50 кг. Следует понимать, что фактически вводимое количество соединения определяет врач с учетом релевантных обстоятельств, включая патологическое состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, конкретное вводимое соединение или соединения, возраст, массу и ответ конкретного пациента, а также тяжесть симптомов пациента. Обычно также учитывают возможную вовлеченность ЦНС/необходимость в усиленном воздействии на ЦНС.

Соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанные в данном документе, могут быть составлены в фармацевтические композиции, которые можно вводить различными способами. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro, *et al.*, ред., 21е изд., Mack Publishing Co., 2005)). В частности, соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно объединять с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Более конкретно, соединения, описанные в данном документе формулами I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, могут быть составлены в фармацевтические композиции. Кроме того, соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно объединять с одним или более другими терапевтическими агентами. Например, соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть компонентом фармацевтической композиции для лечения рака в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами и необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. При сопутствующей терапии, если пациент имеет множество обнаруженных драйверных мутаций/изменений, например, если обнаружена мутация EGFR и клинически

значимое изменение RET, то соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx можно вводить в комбинации со вторым терапевтическим агентом. Примеры комбинаций включают, но не ограничиваясь ими, соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx и осимертиниб. Другие примеры комбинаций включают соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx в сочетании с одной или более химиотерапевтическими кислотами на основе платины и/или неплатиновыми химиотерапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в способах, описанных в данном документе.

Термин «лечение» (или «лечить», или «применение лечения») в данном контексте относится к ограничению, замедлению, остановке или реверсированию прогрессирования или тяжести существующего симптома, патологического состояния или расстройства.

В данном контексте термин «синдром раздраженного кишечника» или «IBS» означает желудочно-кишечные расстройства, включая, но не ограничиваясь ими, преобладающую диарею, преобладающий запор или изменение режима дефекации, функциональное вздутие, функциональный запор, функциональную диарею, функциональное расстройство желудка неустановленной этиологии, функциональный абдоминальный болевой синдром, хронический идиопатический запор, функциональные расстройства пищевода, функциональные гастродуоденальные расстройства, функциональную аноректальную боль и воспалительную болезнь кишечника.

В данном контексте термины «рак» и «раковый» означают или описывают физиологическое состояние пациентов, которое обычно характеризуется нерегулируемой клеточной пролиферацией. В данное определение включены доброкачественные и злокачественные виды рака. «Рак на ранней стадии» или «опухоль на ранней стадии» означает рак, который не является распространенным или метастатическим, или классифицируется как рак 0, I или II стадии. Примеры рака включают, но не ограничиваясь ими, рак легкого (например, мелкоклеточную карциному легкого или немелкоклеточную карциному легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования эндокринных желез, аденокарциному легкого, карциному легочных клеток, бронхиол, множественную эндокринную неоплазию типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно),

феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак молочной железы, маммарный рак, маммарную карциному, маммарную неоплазию, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную
5 миофибробластную опухоль или рак шейки матки.

Термин «RET-ассоциированное заболевание или расстройство» в данном контексте относится к заболеваниям или расстройствам, связанным или характеризующимся дисрегуляцией гена RET, киназы RET (также упоминаемой в данном контексте как белок киназы RET) или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, любым
10 типом дисрегуляции гена RET, киназы RET, домена киназы RET, или экспрессии или активности, или уровня любого из них, как описано в данном документе).

Термин «RET-ассоциированный рак» в данном контексте относится к тем видам рака, которые связаны или характеризуются дисрегуляцией гена RET, киназы RET (также упоминаемой в данном контексте как белок киназы RET), или экспрессии, или активности,
15 или уровня любого из них. Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака описаны в данном документе.

Выражение «дисрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации или изменению. Примеры таких генетических мутаций, вызывающих дисрегуляцию гена RET, киназы RET, или
20 экспрессии, или активности, или уровня любого из них, включают, но не ограничиваясь ими, транслокацию гена RET, которая приводит к экспрессии белка слияния, делеции в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET, содержащего делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RET дикого типа, мутацию гена RET, которая приводит к экспрессии белка RET с одной или более точечными мутациями или
25 альтернативно сплайсированной версии мРНК RET, что приводит к образованию белка RET, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке RET по сравнению с белком RET дикого типа, или амплификацию гена RET, которая приводит к сверхэкспрессии белка RET или аутокринной активности вследствие сверхэкспрессии гена RET в клетке, что приводит к патогенному увеличению активности киназного домена белка RET (например,
30 конститутивно активного киназного домена белка RET) в клетке. Дисрегуляция гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию в гене RET, который кодирует белок RET, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном

RET, не содержащим мутацию. Например, дисрегуляция гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом транслокации гена или хромосомы, которая приводит к экспрессии белка слияния, содержащего 2ую половину/часть RET и 1ую половину какого-либо другого гена, отличного от RET. В некоторых примерах дисрегуляция гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена RET с другим геном, отличным от RET.

Предложены способы лечения RET-ассоциированных заболеваний или расстройств, в частности, лечения IBS или рака с патологической экспрессией RET, с применением соединений формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или IIIa – IIIx, описанных в данном документе. Примеры видов рака с патологической экспрессией RET включают виды рака, вызванные дисрегуляцией гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Один из таких способов лечения RET-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как IBS или рак, включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или IIIa – IIIx или его фармацевтически приемлемых солей. Другой способ лечения RET-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как IBS или рак, включает а) обнаружение дисрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от пациента; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения формул I, Ia – Ix, Pa – Px и/или IIIa – IIIx или его фармацевтически приемлемой соли.

Дисрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом одной или более хромосомных транслокаций или инверсий, приводящих к слиянию гена RET (т.е. генетические транслокации приводят к экспрессии белка, который представляет собой белок слияния, содержащий остатки белка-партнера, отличного от RET, и содержащий минимум функционального домена киназы RET). Неограничивающие примеры партнеров по слиянию с RET и связанных с ними видов рака включают ACBD5 (папиллярный рак щитовидной железы); AFAP1 (NSCLC); AFAP1L2 (папиллярный рак щитовидной железы); AKAP13 (папиллярный рак щитовидной железы); BCR (хронический миеломоноцитарный лейкоз); C10orf118 (папиллярный рак щитовидной железы); CCDC6 (также называемый PTC1, D10S170 или H4) (NSCLC, рак ободочной кишки, папиллярный рак щитовидной железы, аденокарциномы, аденокарцинома легкого, метастатический колоректальный рак, аденосквамозные карциномы, рак молочной железы); CCDC88C (NSCLC); CCDC186-RET, CEP55 (диффузный рак желудка); CGNL1 (рак

поджелудочной железы); CLIP1 (аденокарцинома); CUX1 (аденокарцинома легкого); DLG5
 (неанapластический рак щитовидной железы); DOCK1 (NSCLC); EML4 (папиллярный рак
 щитовидной железы); ERC1 (также называемый ELKS) (папиллярный рак щитовидной
 железы, рак молочной железы); ETV6 (рак слюнной железы); FGFR1OP (CMML, первичный
 5 миелофиброз с вторичным острым миелоидным лейкозом); FKBP15 (папиллярный рак
 щитовидной железы); FOXP4 (аденокарцинома легкого); FRMD4A (NSCLC); GOLGA5
 (также называемый PTC5) (папиллярный рак щитовидной железы, шпикоидные
 новообразования); H4L (различные); HOOK3 (папиллярный рак щитовидной железы); HRH4-
 RET (рак щитовидной железы и/или папиллярный рак щитовидной железы); HTIF1
 10 (различные); KIAA1217 (также называемый SKT) (папиллярный рак щитовидной железы,
 аденокарцинома легкого, NSCLC); KIAA1468 (также называемый PTC9 и RFG9)
 (папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого); KIF13A (NSCLC); KIF5B
 (NSCLC, рак яичника, шпикоидные новообразования, аденокарцинома легкого,
 аденосквамозные карциномы); KTN1 (также называемый PTC8) (папиллярный рак
 15 щитовидной железы); MBD1 (также известный как PCM1) (папиллярный рак щитовидной
 железы); MPRIP (NSCLC); MYH10 (детский миофиброматоз); MYH13 (медуллярный рак
 щитовидной железы); NCOA4 (также называемый PTC3, ELE1 и RFG) (папиллярный рак
 щитовидной железы, NSCLC, рак ободочной кишки, рак слюнной железы, метастатический
 колоректальный рак, аденокарцинома легкого, аденосквамозные карциномы, диффузный
 20 склерозирующий вариант папиллярного рака щитовидной железы, рак молочной железы,
 ацинарно-клеточный рак, маммарный аналог секреторного рака); OLFM4 (рак тонкого
 кишечника); PARD3 (NSCLC); PCM1 (папиллярный рак щитовидной железы); PIBF1 (рак
 клеток легких, бронхиол); PICALM (NSCLC); PPFIBP2 (папиллярный рак щитовидной
 железы); PRKAR1A (также называемый PTC2) (папиллярный рак щитовидной железы);
 25 PTC1ex9 (новая перегруппировка CCDC6) (метастатический папиллярный рак щитовидной
 железы); PTC4 (новая перегруппировка NCO4/ELE1) (папиллярный рак щитовидной железы);
 RAB61P2 (папиллярный рак щитовидной железы); RASAL2 (саркома); RASGEF1A (рак
 молочной железы); RBPMS (NSCLC); RFG8 (папиллярный рак щитовидной железы); RRBPI
 (рак ободочной кишки); RUFY1 (колоректальный рак); RUFY2 (NSCLC; папиллярный рак
 30 щитовидной железы); RUFY3 (папиллярный рак щитовидной железы); SLC12A2 (NSCLC);
 SORBS2 (папиллярный рак щитовидной железы); SPECC1L (папиллярный рак щитовидной
 железы, рак щитовидной железы); SQSTM1 (папиллярный рак щитовидной железы); TAF3
 (рак поджелудочной железы); TBL1XR1 (папиллярный рак щитовидной железы, рак

щитовидной железы); TFG (рак поджелудочной железы); TIF1G (различные); TRIM24 (также называемый PTC6) (папиллярный рак щитовидной железы); TRIM27 (также называемый RFP) (папиллярный рак щитовидной железы); AKAP13 (папиллярный рак щитовидной железы); TRIM33 (также называемый PTC7 и RFG7) (NSCLC, папиллярный рак щитовидной железы); и UEVLD (папиллярный рак щитовидной железы). Белок слияния может представлять собой, например, KIF5B-RET. Слияния, которые были идентифицированы в отдельных опухолях, включают *CCDC186-RET*, *ERC1-RET*, *KTNI-RET* и *RUFY3-RET*. Другие белки слияния RET могут не быть включены в список, представленный в данном документе, или еще не известны; однако соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx и способы их применения, описанные в данном документе, предположительно являются эффективными ингибиторами.

Дисрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть вызвана одной или более точечными мутациями, инсерциями или делециями в гене RET (по сравнению с RET дикого типа). Для справки в данном документе представлена последовательность зрелого белка RET человека (SEQ ID NO: 1):

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL
 LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS
 LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP GCARVYFSFF
 NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLGE
 GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV
 TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL
 VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT VHDYRLVLNR
 NLSISENRTM QLAVLVNDSF FQGPAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL
 SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTS AED
 TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA
 EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
 STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSV VGGHEPGEPGR GIKAGYGTCN
 CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS
 SAEMTFRSPA QAFPVSYSST GARRPSLDSE ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP
 RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELK
 DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR
 KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL
 VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVI EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI

ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM
 ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA
 STPSDSLIIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR ALPSTWIENK LYGMSPNWP
 GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

- 5 Неограничивающие примеры потенциально активирующих точечных мутаций белка киназы RET, инсерций или делеций по сравнению с киназой RET дикого типа могут возникать в следующих аминокислотных положениях: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32 (например, S32L), 34 (например, D34S), 40 (например, L40P), 56 (например, L56M), 64 (например, P64L), 67 (например, R67H), 114 (например, R114H), 136 (например,
- 10 глутаминовая кислота на стоп-кодон), 145 (например, V145G), 180 (например, аргинин на стоп-кодон), 200, 292 (например, V292M), 294, 321 (например, G321R), 330 (например, R330Q), 338 (например, T338I), 360 (например, R360W), 373 (например, аланин на валин (р.А373V), сдвиг рамки), D378-G385delinsE, 393 (например, F393L), 423 (например, G423R), 432, 446 (например, G446R), 505-506 (внутрирамочная терминальная делеция 6 пар
- 15 оснований в 7 экзоне), 510 (например, A510V), 511 (например, E511K), 513 (например, G513D), 515 (например, C515R, C515S, C515W), 525 (например, R525W), 531 (например, C531R или дупликация 9 пар оснований), 532 (например, дупликация), 533 (например, G533C, G533S), 550 (например, G550E), 591 (например, V591I), 593 (например, G593E), 595 (например, E595D и E595A), 600 (например, R600Q), 602 (например, I602V), 603 (например,
- 20 K603Q, K603E), 606 (например, Y606C), 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C), 611 (например, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W), 616 (например, E616Q), 618 (например, C618S, C618Y, C618R, C618T, C618G, C618F, C618W), 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F), 623 (например, E623K), 624 (например, D624N), 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F,
- 25 C630W, C630G), 631 (например, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E), 632 (например, E632K, E632G), 632-633 (внутрирамочная терминальная делеция 6 пар оснований в 11 экзоне), 633 (например, дупликация 9 пар оснований), 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A или C634T, или инсерция ELCR, или дупликация 12 пар оснований, или в сочетании с A640G, A641A или A641T) (например,
- 30 вызывающая МТС), 634/852 (например, C634R/I852M), 635 (например, R635G), 636 (например, T636P, T636M), 648 (например, V648I), 649 (например, S649L), 664 (например, A664D), 665 (например, H665Q), 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R), 675 (T675T, молчащая нуклеотидная замена), 686 (например, S686N), 689 (например, S689T), 691

(например, G691S), 694 (например, R694Q), 700 (например, M700L), 706 (например, V706M, V706A), 713 сплайс-вариант (например, E713K), 732 (например, E732K), 736 (например, G736R), 748 (например, G748C), 765 (например, S765P), 766 (например, P766S, P766M6), 768 (например, E768Q, E768D), 769 (например, L769L), 770 (например, R770Q), 771 (например, D771N), 777 (например, N777S), 778 (например, V778I), 781 (например, Q781R), 788 (например, I788I), 790 (например, L790F, L790T), 791 (например, Y791F, Y791N), 791/852 (например, Y791F /I852M), 802, 804 (например, V804L, V804M, V804E, V804G, V804S) (например, вызывающая МТС), 804/918 (например, V804M/M918T, V804L/M918T), 805 (например, E805K), 804/805 (например, V804M/E805K), 806 (например, Y806F, Y806C, Y806H, Y806Y), 810 (например, G810R, G810S, G810A, G810C, G810V), 818 (например, E818K), 819 (например, S819I), 823 (например, G823E), 826 (например, Y826M, Y826S), 833 (например, R833C), 841 (например, P841L, P841P), 843 (например, E843D), 844 (например, R844W, R844Q, R844L), 848 (например, M848T), 852 (например, I852M), 865 (например, L865V), 870 (например, L870F), 873 (например, R873W), 876 (например, A876V), 881 (например, L881V), 882, 883 (например, A883F, A883P, A883S, A883T, A883Y), 884 (например, E884K), 886 (например, R886W), 891 (например, S891A), 897 (например, R897Q), 898 (например, D898V), 900 (например, Y900F), 901 (например, E901K), 904 (например, S904F, S904C), 905 (например, Y905F), 907 (например, K907E, K907M), 908 (например, R908K), 911 (например, G911D), 912 (например, R912P, R912Q), 918 (например, M918T, M918V, M918L, M918R) (например, вызывающая МТС), 919 (например, A919V), 921 (например, E921K), 922 (например, S922P, S922Y), 930 (например, T930M), 961 (например, F961L), 972 (например, R972G), 981 (например, Y981F), 982 (например, R982C), 1009 (например, M1009V), 1015 (например, Y1015F), 1017 (например, D1017N), 1041 (например, V1041G), 1064 (например, M1064T), 1096 (например, Y1096F), внутрирамочная делеция в экзонах 6 и 11, внутрирамочная делеция 3 пар оснований в 15 экзоне, нуклеотидное положение 2136+2 (например, 2136+2T>G), del632-636 ins6 и RET-внеклеточные цистеиновые мутации (которые определяют как мутации, которые входят в по меньшей мере один из следующих цистеиновых остатков: 609, 611, 618, 620, 630 или 634). Другие мутации включают D631-liter633delinsE, E632-liter633del, A883F, D631-liter633delinsV, L790F, D898-E901del, D898_E901del + D903_S904delinsEP, K666 N, T636-V637insCRT и D378-G385delinsE. Другие мутации включают D631-liter633delinsE, E632-liter633del, A883F, D631-liter633delinsV, L790F, D898-E901del, D898_E901del + D903_S904delinsEP, K666 N, T636-V637insCRT и D378-G385delinsE. Точечные мутации/инсерции/делеции белка киназы RET

могут представлять собой, например, M918T, M918V, C634W, V804L или V804M. Другие точечные мутации/инсерции/делеции белка киназы RET могут не быть включены в список, представленный в данном документе, или еще не известны; однако соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx и способы их применения, описанные в данном документе, 5 предположительно являются эффективными ингибиторами.

Дисрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них также может включать сплайс-изменение в мРНК RET, которое приводит к экспрессии белка, представляющего собой альтернативно сплайсированный вариант RET, в котором удален по меньшей мере один остаток (по сравнению с киназой RET дикого типа), 10 что приводит к конститутивной активности домена киназы RET.

«Ингибитор киназы RET» в данном контексте относится к соединениям, которые ингибируют активность RET, по результатам измерений, таких как описаны ниже в биологических примерах в разделе «Примеры».

В некоторых случаях киназа RET, содержащая мутацию, инсерцию или делецию, 15 является более устойчивой к ингибированию ее фосфотрансферазной активности под действием одного или более из первого(ых) ингибитора(ов) киназы RET, по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию. Такие мутации не могут уменьшать чувствительность раковой клетки или опухоли, содержащей киназу RET, к воздействию соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанного в данном документе (например, по сравнению с раковой клеткой или опухолью, которая не содержит 20 конкретную мутацию резистентности к ингибитору RET). В таких случаях мутация резистентности к ингибитору RET может приводить к образованию киназы RET, которая имеет одно или более из увеличенного значения $V_{\max}$, уменьшенного значения K_m для АТФ, увеличенного значения K_D для первого ингибитора киназы RET, в случае присутствия 25 первого ингибитора киназы RET, по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию, в присутствии того же первого ингибитора киназы RET.

В других случаях киназа RET, содержащая мутацию, инсерцию или делецию, имеет повышенную устойчивость к соединению формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, 30 описанному в данном документе, по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию. В таких случаях мутация резистентности к ингибитору RET может приводить к образованию киназы RET, которая имеет одно или более из увеличенного значения $V_{\max}$, уменьшенного значения K_m и уменьшенного значения K_D в

присутствии соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанного в данном документе, по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию, в присутствии того же соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанного в данном документе.

- 5 Пример мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать точечные мутации, инсерции или делеции внутри или вблизи сайта связывания АТФ в третичной структуре киназы RET, включая, но не ограничиваясь ими, остаток привратника, остатки Р-петли, остатки внутри или вблизи мотива DFG, а также аминокислотные остатки фронта растворителя, образованные при расщеплении АТФ. Дополнительные примеры указанных
- 10 типов мутаций включают изменения остатков, которые могут влиять на активность фермента и/или связывание лекарственного вещества, включая, но не ограничиваясь ими, остатки в петле активации, остатки, расположенные вблизи или взаимодействующие с петлей активации, остатки, способствующие активным или неактивным конформациям фермента, изменения, включающие мутации, делеции и инсерции в петле, процессирующей С-спираль,
- 15 и в С-спирали. Конкретные остатки или области остатков, мутации в которых, как известно, вызывают резистентность к ингибитору RET, включают, но не ограничиваясь ими, следующие аминокислотные остатки (на основании последовательности человеческого белка RET дикого типа (SEQ ID NO: 1)): 732 (например, E732K); 788 (например, I788N); 804 (например, V804M, V804L, V804E); 804/805 (например, V804M/E805K); 806 (например,
- 20 Y806C, Y806E, Y806S, Y806H, Y806N); 810 (например, G810A, G810C, G810R, G810S, G810V); и 865 (например, L865V). Дополнительные положения мутаций резистентности к ингибитору RET включают, но не ограничиваясь ими, следующие аминокислоты (на основании последовательности человеческого белка RET дикого типа (SEQ ID NO: 1)):
- 25 L730P, G731V, E732K, G733V, E734K, L760M, K761E, E762K, N763D, A764V, S765N, P766A, S767C, E768K, L779M, I788M, M868R, K869E, L870Q, V871M, H872R, R873P, D874Y, L881R, L895M, S896N, R897C, D898Y, V899G, Y900D, E901K, E902K, D903Y, S904C, Y905D, V906M, K907E, R908P, S909C, Q910R, G911C и R912P. Указанные мутации (которые могут также включать замены одной или нескольких аминокислоты, инсерции внутри последовательностей или на их концах, а также делеции внутри последовательностей или на
- 30 их концах) предположительно вызывают стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект, который изменяет характеристики связывания ингибитора.

Соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанные в данном документе, могут быть пригодны для лечения пациентов, у которых развивается рак с определенными

мутациями резистентности к ингибитору RET. Например, мутации резистентности, которые приводят к повышенной резистентности к ингибитору RET, такие как замена в аминокислотном положении 804 (например, V804M, V804L или V804E), и/или одна или более других мутаций резистентности к ингибитору RET, таких как мутации, рассмотренные выше, можно лечить посредством введения в комбинации с существующими лекарственными препаратами или в качестве последующей терапии. Например, если пациента лечат первым ингибитором киназы RET, и у пациента развивается мутация резистентности к ингибитору RET, то затем данного пациента можно лечить соединением формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанным в данном документе, или его фармацевтически приемлемыми солями (предполагая, что соединение формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанное в данном документе, является подходящим ингибитором конкретной присутствующей мутации в отношении ингибитора киназы RET). В качестве другого примера, если известно, что у пациента есть конкретная мутация в отношении ингибитора киназы RET (или несколько мутаций), то пациента можно одновременно лечить несколькими ингибиторами киназы RET, включая соединение (или соединения) формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемые соли, которые являются эффективными против присутствующей мутации(й) в отношении ингибитора киназы RET). Примеры известных в настоящее время ингибиторов киназы RET включают пазопаниб, ситраватиниб, регорафениб, мотесаниб, RXDX-105, алектиниб, BLU6864, кабозантиниб, довитиниб, форотиниб, ленватиниб, понатиниб, пралсетиниб, селперкатиниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб.

Типы рака, которые можно лечить с применением соединений формулы I, формулы Ia, формулы Ib, формулы Ic, формулы Id и их фармацевтически приемлемых солей включают гематологический рак или рак с солидной опухолью. Примеры типов рака, которые можно лечить с применением соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанного в данном документе, включают рак легкого (например, мелкоклеточную карциному легкого или немелкоклеточную карциному легкого), рак щитовидной железы (например, анапластический рак щитовидной железы, Гюртле-клеточный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, слабодифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования эндокринных желез, аденокарциному легкого, карциному легочных

клеток, бронхиол, множественную эндокринную неоплазию типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак молочной железы, маммарный рак, маммарную карциному, маммарную неоплазию, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластную опухоль или рак шейки матки. В частности, типы рака могут представлять собой рак легкого или рак щитовидной железы. Более конкретно, рак может представлять собой немелкоклеточную карциному легкого или медуллярный рак щитовидной железы. Дополнительные примеры типов рака, которые можно

лечить с применением соединений формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx и способов, описанных в данном документе, включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), рак у подростков, адренокортикальную карциному, анальный рак, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальную опухоль, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, сердечные опухоли, рак шейки матки, детские виды рака, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миклопролиферативные неоплазии, неоплазии по месту, неоплазии, рак ободочной кишки, колоректальный рака, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, рак желчного протока, протоковую карциному *in situ*, эмбриональные опухоли, эндометриальный рак, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, внепеченочный рак желчного протока, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточную опухоль, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, опухоль волосатых клеток, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, торакальные неоплазии, неоплазии головы и шеи, опухоль ЦНС, первичную опухоль ЦНС, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, опухоли островковых клеток, панкреатические нейроэндокринные опухоли, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губ и полости рта, рак печени, рак легкого, лимфому,

- макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, остеокарциному, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединной линии, рак рта, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы,
- 5 миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазии, неоплазии по месту, неоплазии, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, миелопролиферативные неоплазии, рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, неоплазию легкого, легочный рак, легочные неоплазии, легочную карциносаркому, неоплазии дыхательных путей,
- 10 бронхогенную карциному, бронхиальные неоплазии, рак рта, рак полости рта, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовой пазухи и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, рак гипофиза, новообразования из плазматических клеток, плеврорегочную бластому, рак во время беременности и рак
- 15 молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы, первичный перинеальный рак, рак предстательной железы, ректальный рак, рак ободочной кишки, новообразования в ободочной кишке, почечно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягкой ткани,
- 20 плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка, Т-клеточную лимфому, тестикулярный рак, рак горла, тимому и карциному вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеочника, карциному неизвестной первичной локализации, рак уретры, рак матки, саркому матки, вагинальный рак, рак вульвы и опухоль Вильмса.
- 25 Примеры типов гематологического рака, которые можно лечить с применением соединений формул I, Ia – IX, IIa – IIx и IIIa – IIIx и способов, описанных в данном документе, включают лейкозы, лимфомы (неходжкинскую лимфому), болезнь Ходжкина (также называемую ходжкинской лимфомой) и миелому, например, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL),
- 30 хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронические миеломоноцитарный лейкоз (CMML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), острый недифференцированный лейкоз (AUL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), пролимфоцитарный лейкоз (PML), ювенильный миеломоноцитарный

лейкоз (JMML), Т-клеточный ALL взрослых, AML с трехлинейной миелодисплазией (AML/TMDS), лейкоз смешанного происхождения (MLL), миелодиспластические синдромы (MDS), миелопролиферативные расстройства (MPD) и множественную миелому (MM).

Дополнительные примеры гематологических видов рака включают миелопролиферативные расстройства (MPD), такие как истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитопения (ЕТ) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В одном варианте реализации гематологический рак (например, гематологический рак, который представляет собой RET-ассоциированный рак) представляет собой AML или CMML.

Примеры типов раков с солидной опухолью, которые можно лечить с применением соединений формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и IIIa – IIIx и способов, описанных в данном документе, включают рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы), рак легкого (например, аденокарциному легкого, мелкоклеточную карциному легкого), рак поджелудочной железы, протоковую карциному поджелудочной железы, ксантогранулему, рак молочной железы, рак ободочной кишки, колоректальный рак, ректальный нейроэндокринный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, опухоли головы и шеи, нейробластому и меланому.

В данном изобретении предложено также соединение формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемые соли для применения для лечения RET-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как IBS или рак. Виды рака, которые можно лечить с применением соединения формулы I, Ia – Ix, IIa – IIx и IIIa – IIIx или его фармацевтически приемлемых солей, описаны выше в данном документе. Лечение RET-ассоциированных заболеваний или расстройств может также включать стадию проведения *in vitro* анализа с использованием биологического образца, полученного от пациента, определения наличия дисрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, и введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанного в данном документе, в том случае, если присутствует дисрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. При таких применениях биологический образец может представлять собой образец опухоли, и образец опухоли можно анализировать способами, известными специалистам в данной области техники, такими как геномное/ДНК секвенирование. Кроме того, при таком применении образец может быть получен от пациента до первого введения соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанного в данном документе. В таких вариантах применения соединения

формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанного в данном документе, терапия может быть основана на пациенте, выбранном для лечения, по наличию по меньшей мере одной дисрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Кроме того, при таком терапевтическом применении соединения формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить пациенту в дозе от около 1 мг/кг до 200 мг/кг (поддиапазоны эффективных доз описаны выше в данном документе).

На следующих схемах некоторые стереохимические центры оставлены без уточнения, а некоторые заместители опущены для наглядности, и это никоим образом не предназначено для ограничения объема представленных схем. Кроме того, отдельные изомеры, энантиомеры и диастереомеры могут быть выделены или отделены специалистом в данной области техники в любой удобной точке синтеза соединений по данному изобретению с применением таких методов как технология селективной кристаллизации или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, et al., "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen, "*Stereochemistry of Organic Compounds*", Wiley-Interscience, 1994). Обозначения «изомер 1» и «изомер 2» относятся к соединениям, которые элюируются при хиральной хроматографии первым и вторым, соответственно, в условиях, описанных в данном документе, а в том случае, если хиральная хроматография проведена в начале синтеза, то такое же обозначение применяется к последующим промежуточным соединениям и примерам. Кроме того, промежуточные соединения, описанные на следующих схемах, могут содержать несколько защитных групп для азота или кислорода. Переменные защитные группы в каждом случае могут быть одинаковыми или различными, в зависимости от конкретных условий реакции и конкретных преобразований, которые должны быть осуществлены. Условия введения и удаления защитных групп хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в литературных источниках (см., например, "*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*", четвертое издание, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Ниже представлено определение некоторых сокращений: «ACN» означает ацетонитрил; «АТФ» означает аденозинтрифосфат; «бис(пинаколато)дибор» означает 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан; «Вос» означает *трет*-бутоксикарбонил; «Вос₂О» означает ди-*трет*-бутилдикарбонат; «BSA» означает альбумин бычьей сыворотки; «BTFFH» означает гексафторфосфат фтор-*N,N,N',N'*-бис(тетраметилен)формамидиния; «Bu» означает бутил; «COMU[®]» означает гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-

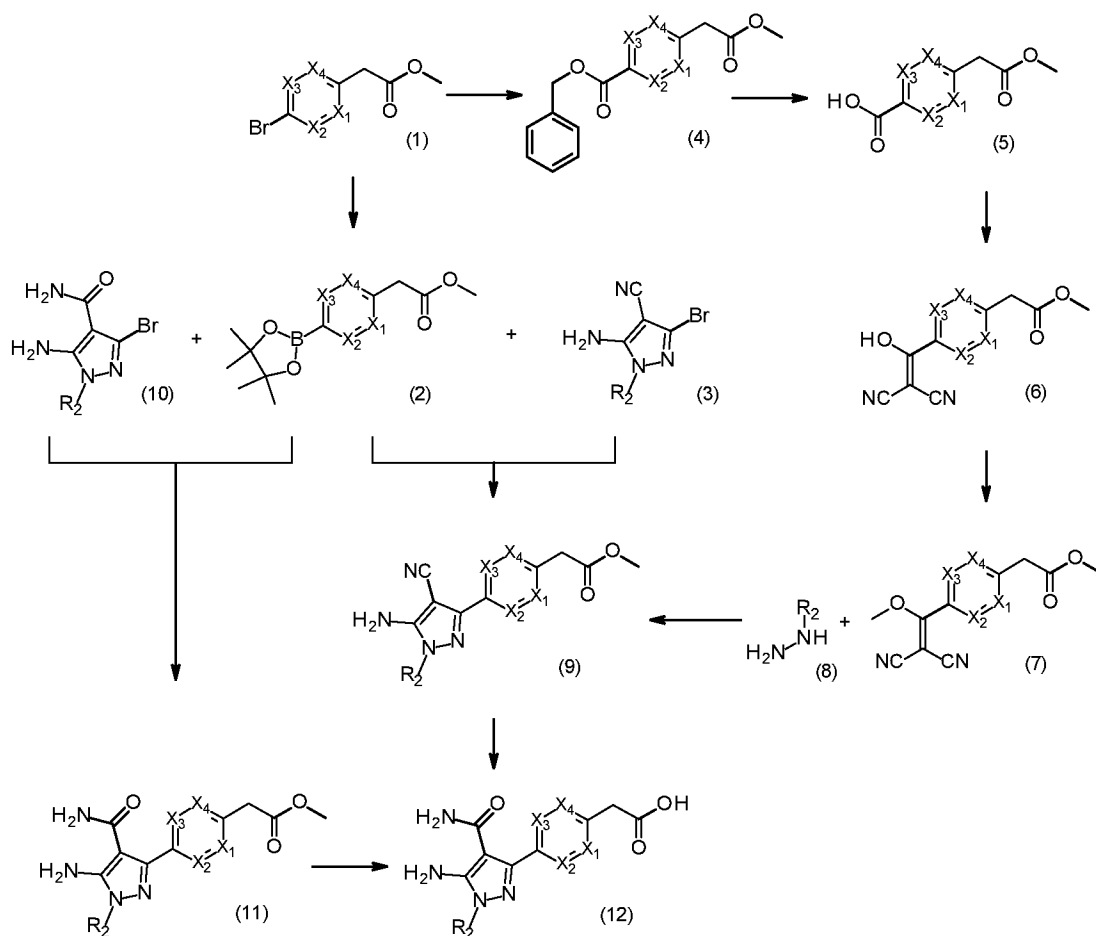
- оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения; «ДХМ» означает дихлорметан или метиленхлорид; «DIPEA» означает N,N-диизопропилэтиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин; «DMAP» означает 4-диметиламинопиридин; «ДМФА» означает N,N-диметилформамид; «ДМСО» означает диметилсульфоксид; «ДТТ» означает
- 5 дитиотреитол; «EtOAc» означает этилацетат; «э.и.» означает энантиомерный избыток; «Et₂O» означает диэтиловый эфир; «EtOH» означает этанол или этиловый спирт; «FA» означает муравьиную кислоту; «GST» означает глутатион-S-трансферазу; «HATU» означает гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида; «HEK» означает эмбриональную почку человека; «ч» или «часы» означает час или
- 10 часы; «HOAc» означает уксусную кислоту; «ГФВР» означает гомогенную флуоресценцию с временным разрешением; «IgG» означает иммуноглобулин G; «ИПС» означает изопропиловый спирт или изопропанол; «IPAm» означает изопропиламин; «iPr₂O» означает изопропиловый эфир; «[Ir(OMe)(1,5-cod)]₂» означает ди-мю-метанолятодиридий(Ir-Ir)-циклоокта-1,5-диен или димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I), или бис(1,5-
- 15 циклооктадиен)ди-μ-метоксидиридий (I); «KOAc» означает ацетат калия; «LDA» означает диизопропиламид лития; «MeI» означает метилиодид или иодметан; «MeOH» означает метанол или метиловый спирт; «Me-ТГФ» означает 2-метилтетрагидрофуран; «мин» означает минуту или минуты; «Mn(dpm)₃» означает трис[(3Z)-2,2,6,6-тетраметил-5-оксо-3-гептен-3-олат] марганца (3+), Mn(TMHD)₃, катализатор гидрирования Шенви или
- 20 трис(дипивалоилметанато)марганец; «NaOAc» означает ацетат натрия; «NaOMe» означает метоксид натрия; «NMI» означает 1-метилимидазол или N-метилимидазол; «катализатор Паркинса» означает гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[гидро-бис(диметилфосфинито-kP)]платина (II) и имеет CAS № 173416-05-2; «PBS-T» означает фосфатно-солевой буферный раствор + Tween®20; «Pd(dppf)Cl₂» означает [1,1'-
- 25 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II); «Pd(dppf)Cl₂»CH₂Cl₂ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), связанный с ДХМ; «ПЭ» означает петролейный эфир; «PhSiH₃» означает фенилсилил; «комн. т-ра» означает комнатную температуру; «СЖХ» означает сверхкритическую жидкостную хроматографию; «*трет*-BuOH» означает *трет*-бутиловый спирт; «TBTU» означает O-тетрафторборат (бензотриазол-
- 30 1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония или тетрафторборат N,N,N',N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-ил)урония; «ТСФН» означает гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния; «ТЭА» означает триэтиламин; «ТФК» означает трифторуксусную кислоту; «ТГФ» означает тетрагидрофуран; «ТЗР®» означает ангидрид пропанфосфоновой кислоты, 2,4,6-трипропил-

1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид или РРАСА; « $t_{(R)}$ » означает время удерживания, и «WT» означает дикий тип.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии со способами получения и примерами с применением 5 способов, хорошо известных и признанных в данной области техники. Подходящие условия реакции для стадий предложенных способов получения и примеров хорошо известны в данной области техники, и соответствующие замены растворителей и совместных реагентов входят в объем знаний специалистов в данной области техники. Также специалистам в 10 данной области техники понятно, что синтетические промежуточные соединения при необходимости или по желанию могут быть выделены и/или очищены различными общеизвестными технологиями, и что различные промежуточные соединения часто можно использовать на следующих стадиях синтеза напрямую, с незначительной очисткой или без нее. В качестве иллюстрации, соединения из способов получения и примеров могут быть 15 выделены, например, посредством очистки на силикагеле, выделены напрямую посредством фильтрования или кристаллизации. Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что в некоторых случаях порядок, в котором осуществляют внедрение фрагментов, не является критичным. Конкретный порядок стадий, необходимых для получения соединений по данному изобретению, зависит от конкретного синтезируемого соединения, 20 исходного соединения и относительной подвижности замещенных фрагментов, и понятен опытному химику. Все заместители, если не указано иное, имеют значения, приведенные ранее, и все реагенты являются известными и признанными в данной области техники.

На следующих схемах все заместители, если не указано иное, имеют значение, указанное ранее. Реагенты и исходные материалы обычно без труда доступны специалистам в 25 данной области техники. Другие могут быть получены стандартными технологиями органической и гетероциклической химии, которые аналогичны синтезу известных структурно подобных соединений, а также способами, описанными в следующих способах получения и примерах, включая все новые способы. Промежуточные соединения и способы, пригодные для синтеза соединений, описанных формулой (I), считаются входящими в данное описание.

Схема 1



На схеме 1 показано получение соединений (12). Специалисту в данной области техники понятно, что борилирование арилбромиды (1) в обычных условиях реакции Мияури может обеспечивать получение боронового сложного эфира (2). Обработка боронового сложного эфира (2) соответствующим бромпиразолом (3) и металлическим катализатором в условиях сочетания Сузуки может обеспечивать получение аминопиразола (9).

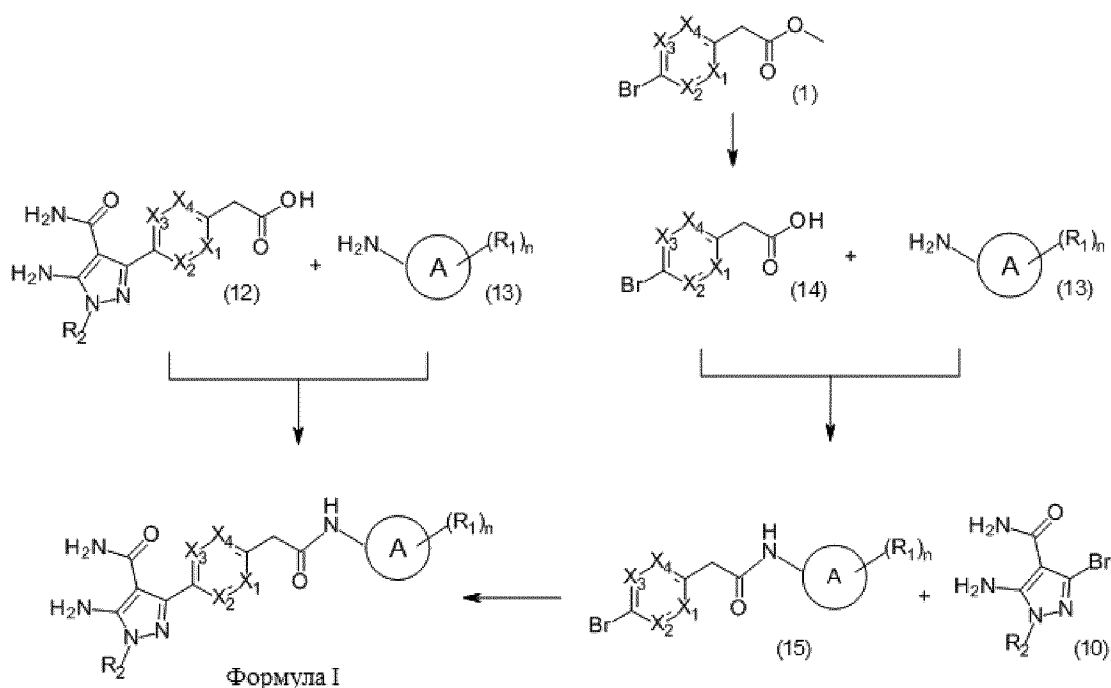
Альтернативно, карбонилирование арилбромиды (1) монооксидом углерода и бензиловым спиртом на палладиевом катализаторе может обеспечивать получение бензилкарбоксилата (4). Дебензилирование бензилкарбоксилата (4) водородом на палладиевом катализаторе может обеспечивать получение карбоновой кислоты (5). Получение ацилхлорида кислоты (5) и последующее взаимодействие с малонитрилом в основных условиях может обеспечивать получение малонитрила (6). Метилирование винилового спирта (6) может быть достигнуто с применением диметилсульфата, с получением метокси-соединения (7). Взаимодействие соответствующим образом

замещенного гидразина (8) с динитрильным акцептором Михаэля (7) также может обеспечивать получение аминопиразола (9).

Обработка боронового сложного эфира (2) соответствующим бромпиразолом (10) и металлическим катализатором в условиях сочетания Сузуки может обеспечивать получение аминопиразола (11). Карбоновая кислота (12) может быть получена омылением сложного эфира (11) соответствующим нуклеофильным основанием.

Альтернативно, карбоновая кислота (12) также может быть получена из сложного эфира (9) посредством двухстадийной реакции без выделения промежуточных соединений, состоящей из окисления и омыления с использованием пероксида и основания.

Схема 2

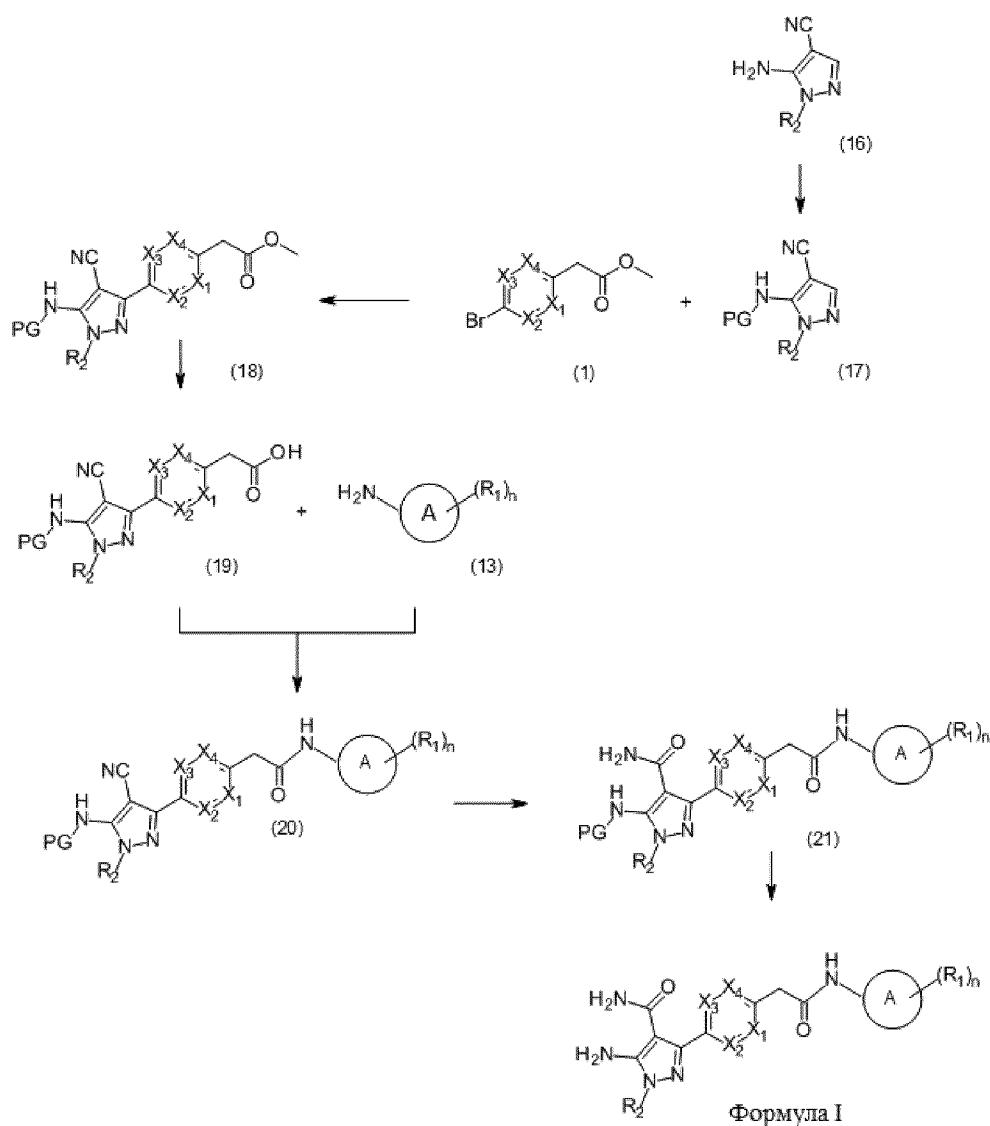


На схеме 2 показано получение соединений формул I, Ia – Ix, Па – Px и/или Ша – Шx, описанных в данном документе. Омыление сложного эфира (1) может обеспечивать получение карбоновой кислоты (14) по существу таким же образом, как описано для карбоновой кислоты (12) на схеме 1. Специалистам в данной области техники понятно, что карбоновая кислота (14) и первичный амин (13) могут быть связаны с использованием соответствующего реагента для амидного связывания в условиях, подходящих для образования амидной связи, с получением амида (15). Боририрование арилбромиды (15) в

условиях реакции Мияуры, с последующей обработкой *in situ* сложного боронового эфира бромпиразолом (10) и металлическим катализатором в условиях сочетания Сузуки может обеспечивать получение соединений формул I, Ia – IX, Па – Пх и/или Ша – Шх.

Альтернативно, амидное связывание карбоновой кислоты (12) и первичного амина (13) может обеспечивать получение соединений формул I, Ia – IX, Па – Пх и/или Ша – Шх по существу таким же образом, как описано выше для амида (15).

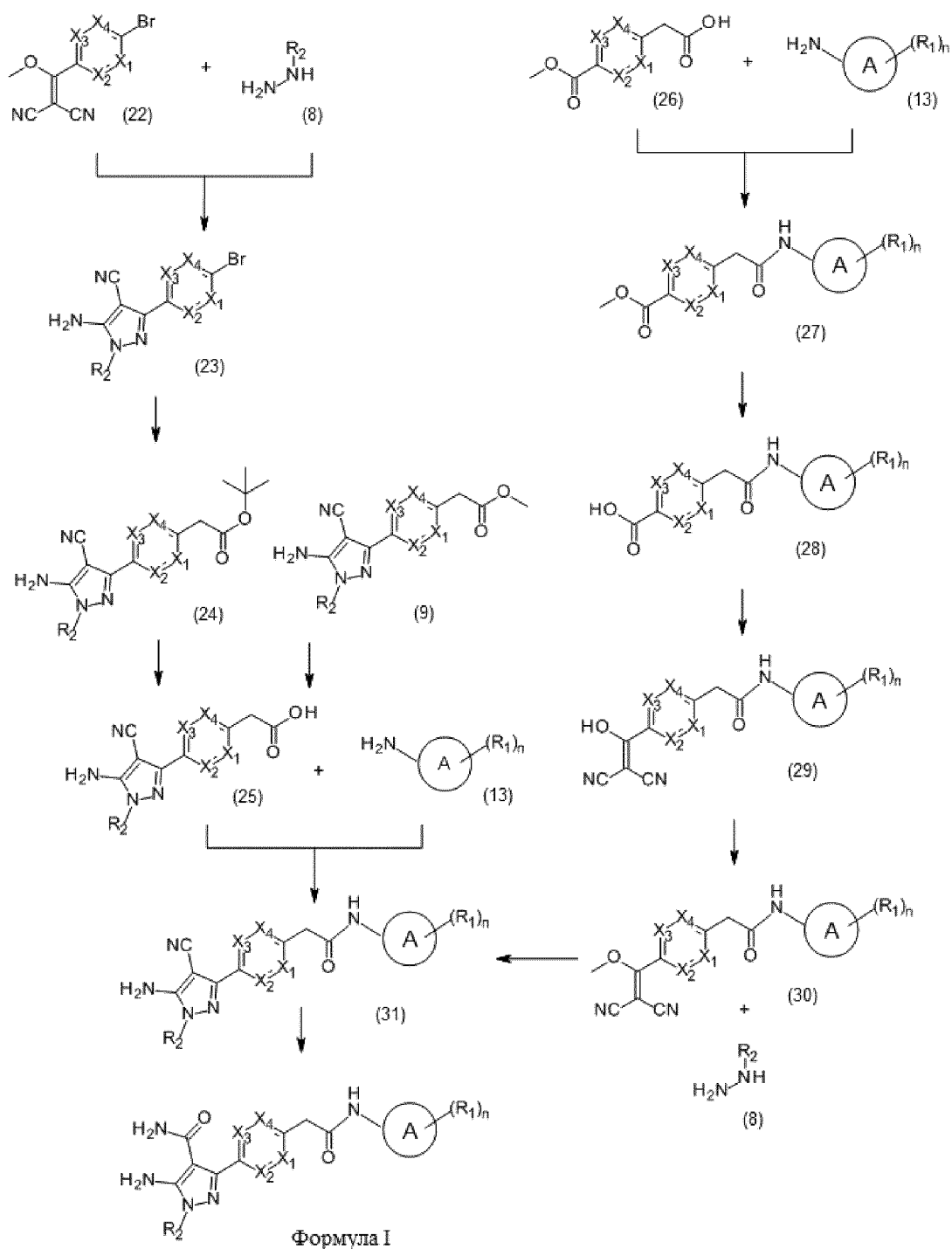
Схема 3



На схеме 3 показаны дополнительные способы получения соединений формул I, Ia – IX, Па – Пх и/или Ша – Шх, описанных в данном документе. Защита первичного амина (16) соответствующей защитной группой может обеспечивать получение моно- или бис-

защищенного аминопиразола (17). С-Н борилирование пиразола (17) на иридиевом катализаторе с последующей обработкой *in situ* сложного боронового эфира арилбромидом (1) и металлическим катализатором в условиях сочетания Сузуки может обеспечивать получение биарила (18). Омыление сложного эфира (18) может обеспечивать получение карбоновой кислоты (19) по существу таким же образом, как описано для карбоновой кислоты (12) на схеме 1. Амидное связывание карбоновой кислоты (19) и первичного амина (13) может обеспечивать получение амида (20) по существу таким же образом, как описано для амида (12) на схеме 2. Нитрильный фрагмент аминопиразола (20) может быть превращен в карбоксамид (21) при различных условиях, таких как гидратация на металлическом катализаторе, кислотный гидролиз и окисление. Удаление защитной группы из защищенного аминопиразола (21) может обеспечивать получение дополнительных соединений I, Ia – Ix, Па – Пх и/или Ша – Шх, описанных в данном документе.

Схема 4



На схеме 4 показаны альтернативные способы получения соединений формул I, Ia – Ix, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанных в данном документе. Приведение во взаимодействие соответствующим образом замещенного гидразина (8) с динитрильным акцептором Михаэля

(22) может обеспечивать получение аминопиразола (23) по существу таким же образом, как описано для аминопиразола (9) на схеме 1. Обработка арилбромидом (23) соответствующим галогенидом алкилцинка и металлическим катализатором в условиях сочетания Негиши может обеспечивать получение сложного *трет*-бутилового эфира (24). Удаление защитной группы сложного *трет*-бутилового эфира (24) в кислотных условиях может обеспечивать получение карбоновой кислоты (25).

Альтернативно, омыление сложного эфира (9) может обеспечивать получение карбоновой кислоты (25) по существу таким же образом, как описано для карбоновой кислоты (12) на схеме 1. Амидное связывание карбоновой кислоты (25) и первичного амина (13) может обеспечивать получение амида (31) по существу таким же образом, как описано для амида (12) на схеме 2.

Альтернативно, амидное связывание карбоновой кислоты (26) и первичного амина (13) может обеспечивать получение амида (27) по существу таким же образом, как описано для амида (12) на схеме 2. Омыление сложного эфира (27) может обеспечивать получение карбоновой кислоты (28) по существу таким же образом, как описано для карбоновой кислоты (12) на схеме 1. Получение ацилхлорида кислоты (28) и последующее взаимодействие с малонитрилом в основных условиях может обеспечивать получение малонитрила (29). Метилирование винилового спирта (29) может быть достигнуто с применением диметилсульфата, с получением метокси-соединения (30). Приведение во взаимодействие соответствующим образом замещенного гидразина (8) с динитрильным акцептором Михаэля (30) может обеспечивать получение аминопиразола (31) по существу таким же образом, как описано для аминопиразола (9) на схеме 1.

Нитрильный фрагмент аминопиразола (31) может быть превращен в дополнительные соединения формул I, Ia – IX, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx, описанные в данном документе, при различных условиях, таких как гидратация на металлическом катализаторе, кислотный гидролиз и окисление.

На необязательной стадии может быть получена фармацевтически приемлемая соль соединения формул I, Ia – IX, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx посредством приведения во взаимодействие соответствующего свободного основания формул I, Ia – IX, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx с соответствующей фармацевтически приемлемой кислотой в подходящем растворителе в стандартных условиях. Кроме того, образование таких солей может происходить одновременно с удалением защитной группы азота. Образование таких солей хорошо известно и признано в данной области техники. См., например, Gould, P.L., “Salt

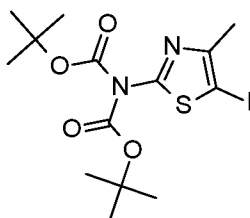
selection for basic drugs,” *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986); Bastin, R.J., *et al.* “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,” *Organic Process Research and Development*, **4**: 427-435 (2000); и Berge, S.M., *et al.*, “Pharmaceutical Salts,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977). “Salt selection for basic drugs,” *International Journal of Pharmaceutics*, **33**: 201-217 (1986). Специалистам в данной области техники понятно, что соединение формул I, Ia – IX, Па – Пх и/или Ша – Шх может быть без труда превращено в фармацевтически приемлемую соль и может быть выделено в такой форме.

10

Способы получения и примеры

Способ получения 1

трет-Бутил-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(5-иод-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат

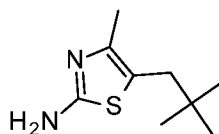


Смесь 5-иод-4-метил-1,3-тиазол-2-амин (16,0 г, 66,7 ммоль), Woc_2O (32,0 г, 146 ммоль) и DMAP (0,81 г, 6,63 ммоль) в ТГФ (200 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 12:1 до 5:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 441,0 ($M+H$).

20

Способ получения 2

5-(2,2-Диметилпропил)-4-метил-1,3-тиазол-2-амин



25

Хлорид цинка (5,84 мл, 4,09 ммоль, 0,7 М в ТГФ) добавляли к раствору бром(2,2-диметилпропил)магния (6,50 мл, 3,25 ммоль, 0,5 М в ТГФ) при 0 °С и перемешивали смесь в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N_2 . К полученной смеси по частям добавляли *трет*-бутил-N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-(5-иод-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)карбамат (1,20 г, 2,73 ммоль) и $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (0,28 г, 0,55 ммоль) в течение 1 минуты при комнатной температуре.

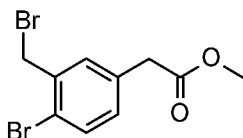
Перемешивали смесь еще 2 часа при 100 °С в атмосфере N₂. Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл) при комнатной температуре. Экстрагировали смесь EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2x30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и

5 концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 45% до 52% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 185,1 (M+H).

Способ получения 3

10

Метил-2-[4-бром-3-(бромметил)фенил]ацетат



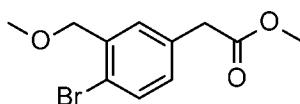
К перемешиваемому раствору метил-2-(4-бром-3-метилфенил)ацетата (5,50 г, 22,6 ммоль) в CCl₄ (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ последовательно добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (4,23 г, 23,8 ммоль) и 2-[(E)-(1-циано-1-метилэтил)азо]-2-метилпропаннитрил (1,30 г, 7,92 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 5 часов. Выливали смесь в раствор NaHCO₃ и экстрагировали водный слой ДХМ (2x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали полученный материал хроматографией на силикагеле, элюируя

15 градиентом от 2% до 10% EtOAc в циклогексане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (1,69 г, 23%). ИЭР/МС (m/z) 342 (M+Na).

20

Способ получения 4

Метил-2-[4-бром-3-(метоксиметил)фенил]ацетат



25

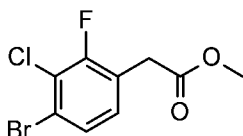
К перемешиваемому раствору метил-2-[4-бром-3-(бромметил)фенил]ацетата (0,60 г, 1,86 ммоль) в MeOH (10 мл) при 5 °С в атмосфере N₂ добавляли NaOMe (0,41 мл, 2,19 ммоль, 30% мас. в MeOH). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь, к остатку добавляли H₂O и экстрагировали

смесь EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого маслянистого вещества (0,42 г, 83%). ИЭР/МС (m/z) 274 (M+H).

5

Способ получения 5

Метил-2-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетат



К 2-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)уксусной кислоте (0,50 г, 1,78 ммоль) в MeOH (15 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли тионилхлорид (0,39 мл, 5,33 ммоль).

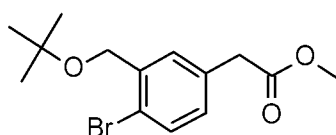
10 Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении и сушили под вакуумом. Очищали полученный материал хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 25% до 100% ДХМ в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (0,50 г, 100%).

15 Следующее соединение в таблице 1 получали по существу так, как описано для метил-2-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетата, используя соответствующую кислоту, регулируя время реакции для определения завершения реакции и используя при необходимости хроматографическую очистку, а также используя EtOH вместо MeOH, с получением требуемого сложного этилового эфира.

20 Таблица 1

№ способа получения	Химическое название	Структура
6	Этил-3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат	

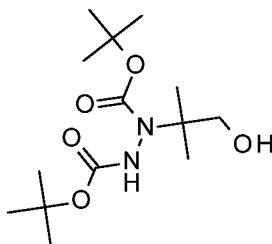
Способ получения 7

Метил-2-[4-бром-3-(*трет*-бутоксиметил)фенил]ацетат

К суспензии трифторметансульфоната Ag (0,44 г, 1,71 ммоль) в сухом *трет*-BuOH (10 мл) и сухом ДХМ (20 мл), защищенной от видимого света, добавляли раствор метил-2-[4-бром-3-(бромметил)фенил]ацетата (0,50 г, 1,55 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Экстрагировали водный слой ДХМ (2х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (0,51 г, 95%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.) 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,25 (с, 9H).

Способ получения 8

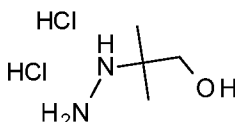
2-[(*трет*-Бутоксикарбонил)](*трет*-бутоксикарбонил)амино]амино]-2-метилпропан-1-ол



К перемешиваемому раствору Mn(dpm)₃ (0,42 г, 0,69 ммоль) в ИПС (150 мл) по каплям добавляли металиловый спирт (5,00 г, 69,3 ммоль), ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (24,0 г, 103 ммоль) и PhSiH₃ (7,50 г, 69,3 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 0 °C в атмосфере N₂ и в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10:1 до 4:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (15,0 г, 71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ 4,30-4,02 (м, 2H), 3,42-3,19 (м, 1H), 1,59-1,42 (м, 24H).

Способ получения 9

2-Гидразинил-2-метилпропан-1-ол 2HCl



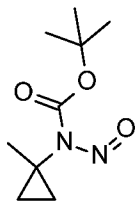
К раствору 2-[(*трет*-бутоксикарбонил)](*трет*-бутоксикарбонил)амино]амино]-2-метилпропан-1-ола (15,0 г, 49,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли HCl (50 мл, 4 н. в 1,4-диоксане) и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре.

Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Растирали неочищенный продукт с Et₂O (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, 63%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц) δ 6,41 (с, 5H), 3,40 (с, 2H), 1,14 (с, 6H).

5

Способ получения 10

трет-Бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-нитрозокарбамат



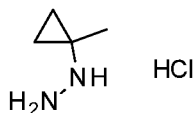
10

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(1-метилциклопропил)карбамата (2,00 г, 11,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) по частям добавляли *трет*-бутилнитрит (2,40 г, 23,3 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 25:1 до 20:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 55%) в виде коричневой жидкости. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 1,59 (с, 9H), 1,10 (с, 3H), 0,86-0,84 (м, 2H), 0,70-0,65 (м, 2H).

15

Способ получения 11

Гидрохлорид (1-метилциклопропил)гидразина



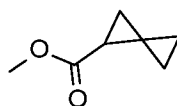
20

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-нитрозокарбамата (1,20 г, 5,99 ммоль) в HCl (8 мл, 4 н. в 1,4-диоксане) по частям добавляли Zn (0,78 г, 11,9 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂ и перемешивали смесь в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Фильтровали смесь, промывали осадок на фильтре H₂O (3x10 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, неочищенное) в виде грязновато-белого твердого вещества, которое использовали напрямую, без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 1,30 (с, 3H), 0,77-0,73 (м, 2H), 0,54-0,50 (м, 2H).

25

Способ получения 12

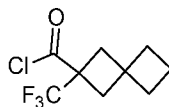
Метилспиро[2.2]пентан-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (95%, 1,25 г, 10,6 ммоль) в Et₂O (37,5 мл) и MeOH (7,5 мл) при 0 °С по каплям добавляли 2 М диазометил(триметил)силан в гексанах (6,9 мл, 13,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли Et₂O при пониженном давлении и разбавляли реакционную смесь пентаном (125 мл). Промывали раствор насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2х), H₂O (3х) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,53 г, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали напрямую, без дополнительной очистки.

Способ получения 13

2-(Трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-карбонилхлорид



2-(Трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (1,02 г, 4,90 ммоль) суспендировали в ДХМ (40 мл) и ДМФА (0,10 мл). Охлаждали суспензию до 0 °С и добавляли оксалилхлорид (3,0 мл, 6,00 ммоль, 2 М в ДХМ). Перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 5 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением желтого остатка. Полученный остаток использовали без дополнительной очистки.

Следующие соединения в таблице 2 получали по существу так, как описано для 2-(трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-карбонилхлорида, используя соответствующую кислоту, оксалилхлорид (1-1,5 экв.) и растворители (ДХМ, ДМФА) в количестве от 0 до 50 мл, и регулируя время реакции для определения завершения реакции. Температура реакции может варьироваться от 0 °С до 25 °С.

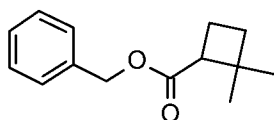
Таблица 2

№ способа получения	Химическое название	Структура
---------------------------	---------------------	-----------

14	4-(Трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбонилхлорид	
15	2-(1-Метилциклопропил)ацетилхлорид	
16	4,4,4-Трифтор-3,3-диметилбутаноилхлорид	

Способ получения 17

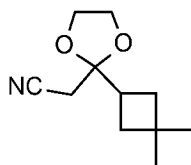
Бензил-2,2-диметилциклобутанкарбоксилат



К перемешиваемому раствору 2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты (1,50 г, 11,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли оксалихлорид (1,0 мл, 11,7 ммоль), затем ДМФА (30 мкл). Оставляли смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. По каплям добавляли бензиловый спирт (1,4 мл, 13,5 ммоль) при 0 °С и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 20 часов. Выливали смесь в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Экстрагировали водный слой пентаном (2х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный материал хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5% до 50% ДХМ в пентане, с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР/МС (m/z) 219 (M+H).

Способ получения 18

2-[2-(3,3-Диметилциклобутил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетонитрил

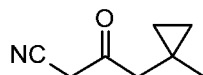


К перемешиваемому раствору 3-(3,3-диметилциклобутил)-3-оксопропаннитрила (0,60 г, 4,00 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 25 °С в атмосфере N₂ добавляли этан-1,2-диол (0,67 мл, 12,0 ммоль) и хлор(триметил)силан (1,5 мл, 12,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 12 часов и охлаждали до комнатной

температуры. Добавляли NaHCO_3 (водн.). Экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенный органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и сушили под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10% до 30% EtOAc в циклогексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,56 г, 72%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.) 4,09-3,98 (м, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,61 (с, 2H), 1,79-1,57 (м, 6H), 1,41 (с, 2H), 1,12 (с, 3H), 1,01 (с, 3H).

Способ получения 19

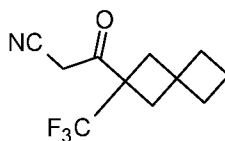
4-(1-Метилциклопропил)-3-оксобутаннитрил



ACN (0,36 мл, 6,89 ммоль) и бензил-2-(1-метилциклопропил)ацетат (1,27 г, 6,22 ммоль) объединяли в ТГФ (15 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли LDA (11,0 мл, 22,0 ммоль, 2 М в ТГФ) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут при -78°C . Оставляли реакционную смесь нагреваться до 21°C в течение 1 часа. Подкисляли реакционную смесь концентрированной HCl до pH 1 и экстрагировали смесь EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, неочищенное) в виде оранжевого маслянистого вещества. Полученный материал использовали без дополнительной очистки.

Способ получения 20

3-Оксо-3-[2-(трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-ил]пропаннитрил



ACN (0,28 мл, 5,36 ммоль) и бензил-2-(трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (1,40 г, 4,69 ммоль) объединяли в ТГФ (15 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли LDA (2,82 мл, 5,64 ммоль, 2 М в ТГФ) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут при -78°C . Оставляли реакционную смесь нагреваться до 21°C в течение 1 часа. Подкисляли реакционную смесь концентрированной HCl до pH 1 и экстрагировали смесь EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения

(1,05 г, 97%) в виде оранжевого маслянистого вещества. Полученный материал использовали напрямую, без дополнительной очистки.

Следующие соединения в таблице 3 получали по существу так, как описано для 3-оксо-3-[2-(трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-ил]пропаннитрила, используя соответствующее основание (LDA или nBuLi в гексанах или ТГФ), из 1,2-4,2 эквивалентов и регулируя время реакции для определения завершения реакции.

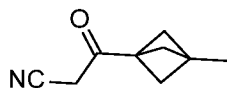
Таблица 3

№ способа получения	Химическое название	Структура
21	3-Оксо-4-[1-(трифторметил)циклопропил]бутаннитрил	
22	3-Оксо-3-(4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)пропаннитрил	
23	3-(4-Фторбицикло[2.2.2]октан-1-ил)-3-оксопропаннитрил	
24	3-(2,2-Дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-оксопропаннитрил	

¹Использовали nBuLi вместо LDA.

Способ получения 25

10 3-[3-Метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-3-оксопропаннитрил

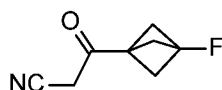


В ТГФ (5 мл) добавляли n-BuLi (1,71 мл, 4,28 ммоль, 2,5 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере N₂. К полученной смеси по каплям добавляли ACN (0,24 мл, 4,59 ммоль) в ТГФ (5 мл) в течение 5 минут при -78 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 1 часа при -78 °С. К полученной смеси по каплям добавляли метил-3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (0,40 г, 2,85 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78 °С в атмосфере N₂. Перемешивали

смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) при 0 °С. Подкисляли смесь 1 н. водным раствором HCl до pH 4 и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,36 г, 85%) в виде коричневой жидкости. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Способ получения 26

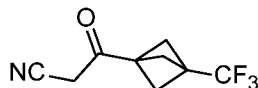
3-(3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-оксoproпаннитрил



К перемешиваемому раствору $n\text{-BuLi}$ (2,0 мл, 2,5 М в $n\text{-гексане}$, 5,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор ACN (0,28 мл, 5,36 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78 °С в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь в течение 30 минут при -78 °С. К полученной смеси по каплям добавляли раствор метил-3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (0,48 г, 3,33 ммоль) в ТГФ (4 мл) в течение 10 минут при -78 °С. Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl , подкисляли 2 н. раствором HCl до pH 4 и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, неочищенное) в виде коричневого маслянистого вещества. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 3,57 (с, 2H), 2,50 (д, 6H).

Способ получения 27

3-Оксо-3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]пропаннитрил



Добавляли $n\text{-BuLi}$ (0,83 мл, 2,08 ммоль, 2,5 М в гексанах) в ТГФ (10 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 . По каплям добавляли ACN (0,12 мл, 2,30 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 2 минут при -78 °С в атмосфере N_2 и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при -78 °С. В реакционную смесь по каплям добавляли метил-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (0,27 г, 1,39 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -

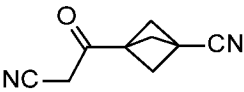
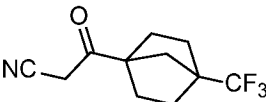
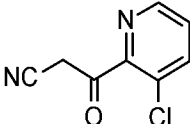
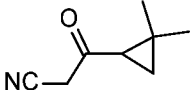
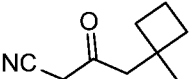
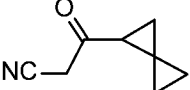
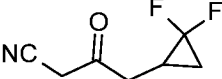
78 °С и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов.

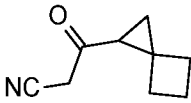
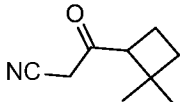
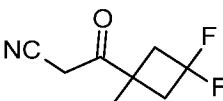
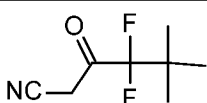
Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл), подкисляли концентрированной HCl до pH 4 и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над

- 5 безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г, неочищенное). Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) δ 3,54 (с, 2H), 2,39 (с, 6H).

- 10 Следующие соединения в таблице 4 получали по существу так, как описано для 3-оксо-3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]пропаннитрила, регулируя время реакции для определения завершения реакции, и используя условия очистки в соответствии с конкретной ситуацией. После добавления карбоксилата реакционную смесь можно оставить нагреваться до комнатной температуры. $n\text{-BuLi}$ может быть в гексанах или в ТГФ.

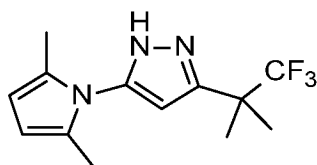
Таблица 4

№ способа получения	Химическое название	Структура
28	3-(2-Цианоацетил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил	
29	3-Оксо-3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]пропаннитрил	
30	3-(3-Хлорпиридин-2-ил)-3-оксопропаннитрил	
31	3-(2,2-Диметилциклопропил)-3-оксопропаннитрил	
32	4-(1-Метилциклобутил)-3-оксобутаннитрил	
33	3-Оксо-3-спиро[2.2]пентан-2-илпропаннитрил	
34	4-(2,2-Дифторциклопропил)-3-оксобутаннитрил	

№ способа получения	Химическое название	Структура
35	3-Оксо-3-спиро[2.3]гексан-2-илпропаннитрил	
36	3-(2,2-Диметилциклобутил)-3-оксопропаннитрил	
37	3-(3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)-3-оксопропаннитрил	
38	4,4-Дифтор-5,5-диметил-3-оксогексаннитрил	

Способ получения 39

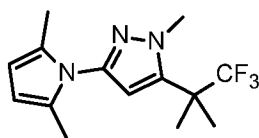
5-(2,5-Диметил-1Н-пиррол-1-ил)-3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол



5 Раствор 3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (0,50 г, 2,59 ммоль), гексан-2,5-диона (0,91 мл, 7,76 ммоль) и НОАс (0,015 мл, 0,26 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100 °С в атмосфере N₂. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка С18), элюируя градиентом от 30% до 50% АСН в Н₂О (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (0,61 г, 87%) в виде 10 желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 272,1 (М+Н).

Способ получения 40

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

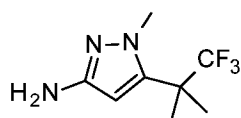


15 Раствор 5-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразола (0,50 г, 1,84 ммоль), MeI (0,46 мл, 7,39 ммоль) и K₂CO₃ (0,51 г, 3,69 ммоль) в АСН (10 мл) перемешивали в течение 4 часов при 80 °С в атмосфере N₂. Концентрировали смесь

при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ, элюируя смесью 5:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 286,2 ($M+H$).

Способ получения 41

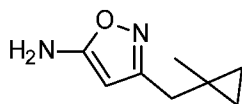
5 1-Метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-амин



Раствор KOH (53 мг, 0,94 ммоль) в EtOH (1 мл) и H₂O (1 мл) добавляли к раствору HCl соли гидроксилamina (0,13 г, 1,87 ммоль) в EtOH (2 мл). Добавляли 3-(2,5-диметил-1H-пиррол-1-ил)-1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол (90 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали смесь в течение 4 часов при 100 °C в атмосфере N₂. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя градиентом от 10% до 30% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 208,1 ($M+H$).

15 Способ получения 42

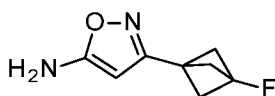
3-[(1-Метилциклопропил)метил]изоксазол-5-амин



4-(1-Метилциклопропил)-3-оксо-бутаннитрил (1,40 г, 10,2 ммоль) растворяли в H₂O (15 мл). Добавляли NaOH (0,45 г, 11,3 ммоль), затем сульфат гидроксилamina (1,84 г, 11,2 ммоль). Доводили pH до ~10 с помощью 2 М водного раствора NaOH (5,0 мл, 10,0 ммоль). Нагревали смесь до 100 °C в течение 1,5 часа. Добавляли концентрированную HCl (1 мл) и перемешивали смесь в течение 15 минут. Разбавляли смесь H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным NH₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10% до 70% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (0,54 г, 35%). ИЭР/МС (m/z) 153,0 ($M+H$).

Способ получения 43

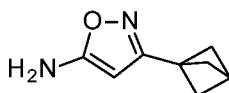
3-(3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин



К перемешиваемому раствору 3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-
 оксопропаннитрила (0,50 г, 3,26 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl соль гидроксиламина
 (0,68 г, 9,79 ммоль) и KOAc (0,96 г, 9,78 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂. Перемешивали
 5 смесь в течение 5 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Выливали смесь в H₂O
 (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над
 безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали
 остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 25% до
 45% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г,
 10 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 169,1 (M+H).

Способ получения 44

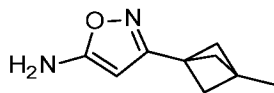
3-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин



К перемешиваемому раствору 3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-оксопропаннитрила
 15 (0,87 г, 6,44 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl соль гидроксиламина (1,34 г, 19,3 ммоль)
 и KOAc (1,89 г, 19,3 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 5 часов
 при комнатной температуре в атмосфере N₂. Выливали смесь в H₂O (50 мл) и экстрагировали
 ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄,
 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали гексанами
 20 (2x5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,73 г, 75%) в виде светло-
 желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 151,3 (M+H).

Способ получения 45

3-(3-Метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-амин

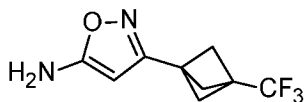


К перемешиваемой смеси 3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-3-оксопропаннитрила
 25 (0,35 г, 2,35 ммоль) и HCl соли гидроксиламина (0,18 г, 2,59 ммоль) в H₂O (8 мл) по частям
 добавляли NaOH (0,19 г, 4,75 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂.
 Перемешивали смесь в течение 1 часа при 100 °C в атмосфере N₂. Оставляли смесь остывать
 до комнатной температуры. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и

промывали H_2O (3x20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 165,1 ($M+H$).

Способ получения 46

3-(3-(Трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин



5

В смесь 3-оксо-3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]пропаннитрила (0,28 г, 1,38 ммоль), HCl соли гидроксиламина (0,11 г, 1,58 ммоль) и H_2O (10 мл) по частям добавляли NaOH (0,11 г, 2,75 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Нагревали смесь до 100 °С в течение 1 часа. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с Et_2O (10 мл). Собирали твердое вещество фильтрованием и промывали Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 73%). ИЭР/МС (m/z) 219,2 ($M+H$).

10

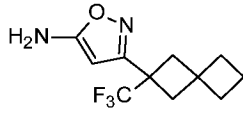
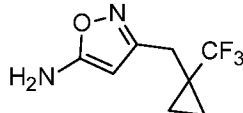
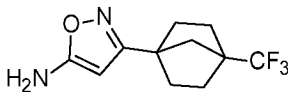
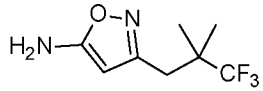
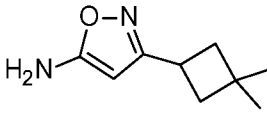
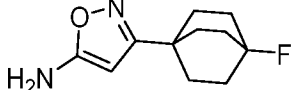
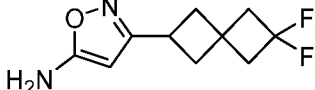
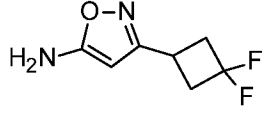
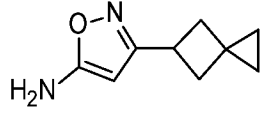
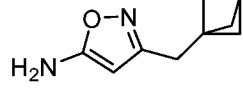
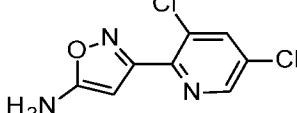
15

Следующие соединения в таблице 5 получали по существу так, как описано для 3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин, используя соответствующие реагенты (сульфат гидроксиламина или HCl соль гидроксиламина) в количестве 1-6 эквивалентов, основания (NaOH , NaOAc или KOAc) в количестве 1-6 эквивалентов в соответствующем растворителе (EtOH , MeOH , H_2O или 1,4-диоксан), регулируя время реакции для определения завершения реакции, и используя соответствующие условия хроматографии или осаждения для очистки. Температура реакции может составлять от 0 до 100 °С, и при необходимости реакционную смесь можно подкислять при выделении продукта. Реагенты можно добавлять вместе при 0 °С по частям или сразу все количество.

20

Таблица 5

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z ($M+H$)
47	3-Спиро[3.3]гептан-2-илизоксазол-5-амин		179,1

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
48	3-[2-(Трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-ил]изоксазол-5-амин		247,1
49	3-[[1-(Трифторметил)циклопропил]метил]изоксазол-5-амин		207,1
50	3-(4-(Трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)изоксазол-5-амин		247,1
51	3-(3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропил)изоксазол-5-амин		209,0
52	3-(3,3-Диметилциклобутил)изоксазол-5-амин		167,1
53	3-(4-Фторбицикло[2.2.2]октан-1-ил)изоксазол-5-амин		211,2
54	3-(2,2-Дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)изоксазол-5-амин		215,1
55	3-(3,3-Дифторциклобутил)изоксазол-5-амин		175,1
56	3-Спиро[2.3]гексан-5-илизоксазол-5-амин		165,1
57	3-(3-Бицикло[1.1.1]пентанилметил)изоксазол-5-амин		165,1
58	3-(3,5-Дихлорпиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-амин		230

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
59	3-(3-Хлорпиридин-2-ил)изоксазол-5-амин		195,0
60	3-(4-Метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-5-амин		176,1
¹ 61	3-(2-Метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-5-амин ¹		
62	3-(2,2-Диметилциклопропил)изоксазол-5-амин		152
63	3-Спиро[2.2]пентан-2-илизоксазол-5-амин		151
64	3-[(2,2-Дифторциклопропил)метил]изоксазол-5-амин		175
65	3-Спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-5-амин		165,3
66	5-Спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-3-амин		165,3
67	3-(2,2-Диметилциклобутил)изоксазол-5-амин		167
68	5-(2,2-Диметилциклобутил)изоксазол-3-амин		167
² 69	3-[(1-Метилциклобутил)метил]изоксазол-5-амин		166

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
²⁷⁰	3-(3,3-Дифтор-1-метил-циклобутил)изоксазол-5-амин		189
²⁷¹	3-(1,1-Дифтор-2,2-диметилпропил)изоксазол-5-амин		191
72	3-(5-Амино-1,2-оксазол-3-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил		176,3
73	3-[4-(Трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-амин		247,2

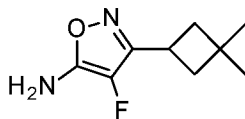
¹ Не использовали основание и после выделения продукта использовали его без дополнительной очистки,

² После нагревания в течение 2 часов при 70-100 °С добавляли концентрированную HCl (0,9 экв.) и нагревали смесь при 60-100 °С в течение от 30 минут до 24 часов. Охлаждали

5 смесь до 0 °С и доводили pH до 9-11 с помощью 30% водного раствора NaOH или NaHCO₃, и выделяли продукт так, как описано выше.

Способ получения 74

3-(3,3-диметилциклобутил)-4-фторизоксазол-5-амин



10

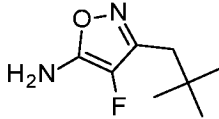
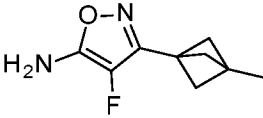
К дитетрафторборату 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана (0,46 г, 1,30 ммоль) и 3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-амину (0,20 г, 1,20 ммоль) в закрытой колбе добавляли ACN (12 мл). Облучали смесь микроволновым излучением при 100 °С в течение 20 минут. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и

15 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18Aq), элюируя градиентом от 0% до 100% ACN в H₂O

(0,1% HOAc). Объединяли требуемые фракции и концентрировали для удаления ACN. К оставшемуся водному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 до достижения pH 9. Экстрагировали смесь ДХМ (2x10 мл). Объединяли органические экстракты, сушили над безводным Na_2SO_4 , добавляли диатомовую землю и концентрировали смесь под вакуумом. Дополнительно очищали полученный материал хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5% до 40% EtOAc в циклогексане, с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 22%). ИЭР/МС (m/z) 185,3 (M+H).

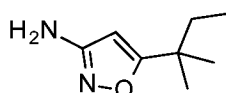
Следующие соединения в таблице 6 получали по существу так, как описано для 3-(3,3-диметилциклобутил)-4-фторизоксазол-5-амин, регулируя время реакции для определения завершения реакции, и используя условия очистки в соответствии с конкретной ситуацией.

Таблица 6

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
75	3-(2,2-Диметилпропил)-4-фторизоксазол-5-амин		173,3
76	4-Фтор-3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-амин		183

Способ получения 77

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

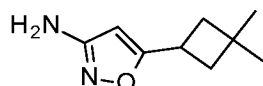


К перемешиваемой смеси 4,4-диметил-3-оксогексаннитрила (3,00 г, 21,6 ммоль) и сульфата гидроксилamina (3,89 г, 23,7 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (45 мл) по частям добавляли NaHCO_3 (4,53 г, 53,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь в течение 5 часов при 65 °C в атмосфере N_2 . Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Подкисляли смесь до pH 1 концентрированной HCl и перемешивали в течение 20 минут при кипении с обратным холодильником в атмосфере N_2 . Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и доводили pH до 8 с помощью NaOH. Экстрагировали смесь ДХМ (3x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2x200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 30% до 40% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,53 (с, 1H), 1,66 (к, 2H), 1,27 (с, 6H), 0,82 (т, 3H).

Способ получения 78

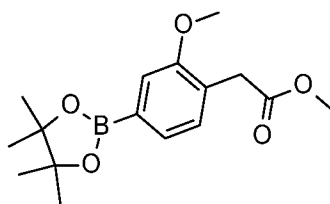
5-(3,3-Диметилциклобутил)изоксазол-3-амин



В закрытую пробирку добавляли HCl соль гидроксилamina (0,79 г, 11,4 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и 7 M NH₃ в MeOH (2,0 мл, 14,0 ммоль). Перемешивали суспензию при 25 °C в течение 30 минут. Добавляли раствор 2-[2-(3,3-диметилциклобутил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетонитрила (0,56 г, 2,87 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и хиолин-8-ол (42 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали смесь при 65 °C в течение 12 часов, и охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали смесь, концентрировали фильтрат при пониженном давлении и повторно концентрировали из толуола (3х) с получением промежуточного соединения 2-[2-(3,3-диметилциклобутил)-1,3-диоксолан-2-ил]-N'-гидроксиацетамида в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. В закрытой колбе растворяли 2-[2-(3,3-диметилциклобутил)-1,3-диоксолан-2-ил]-N'-гидроксиацетамид в EtOH (2 мл) и подкисляли до pH 1 концентрированной HCl. Перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 12 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении и разбавляли остаток ДХМ. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ до щелочной среды раствора (pH 11). Отделяли органический слой и экстрагировали водную фазу ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный материал хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 5% MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, 6,3%). ИЭР/МС (m/z) 167 (M+H).

Способ получения 79

Метил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат



Объединяли вместе метил-2-(4-бром-2-метоксифенил)ацетат (0,15 г, 0,579 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,18 г, 0,709 ммоль), KOAc (95%, 0,18 г, 1,74 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (95%, 22 мг, 0,029 ммоль) и 1,4-диоксан (2,7 мл). Перемешивали
 5 реакцию при 80 °С в течение ночи. Гасили реакцию с помощью H₂O и добавляли ДХМ. Разделяли два слоя и экстрагировали водную фазу ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали в неочищенном виде, без дополнительной очистки. ИЭР/МС (m/z)
 10 307,2 (M+H).

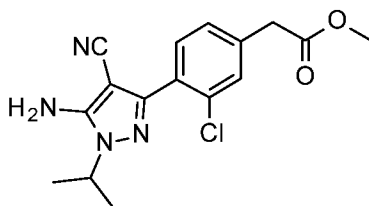
Следующее соединение в таблице 7 получали по существу так, как описано для метил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетата, используя соответствующие реагенты, регулируя время реакции для определения завершения реакции и осуществляя при необходимости очистку методом хроматографии. Температура реакции
 15 может составлять около 80-100 °С, фильтрование осуществляли через порошкообразный тальк, и очищали в соответствии с конкретными обстоятельствами.

Таблица 7

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
80	Метил-2-[2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат		313

Способ получения 81

Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-хлорфенил]ацетат



Раствор метил-2-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата (1,00 г, 3,22 ммоль), 5-амино-3-бром-1-изопропилпиразол-4-карбонитрила (0,73 г, 3,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,47 г, 0,64 ммоль) и K₃PO₄ (2,05 г, 9,66 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:H₂O (12 мл, 5:1) перемешивали в течение 2 часов при 120 °С в атмосфере N₂ и охлаждали до комнатной температуры. Фильтровали раствор через диатомовую землю и промывали EtOAc (200 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 10% до 50% ACN в H₂O, с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 28%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 333,1 (M+H).

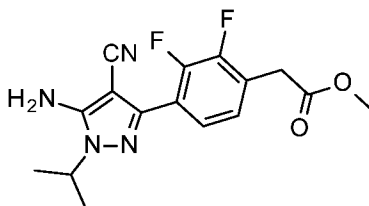
Следующее соединение в таблице 8 получали по существу так, как описано для метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-хлорфенил]ацетата, регулируя время реакции для определения завершения реакции и осуществляя очистку методом титрования или хроматографии, в соответствии с конкретными обстоятельствами. Температура реакции может варьироваться от комнатной температуры до 120 °С.

Таблица 8

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
82	Этил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-фторфенил]ацетат		331,1

Способ получения 83

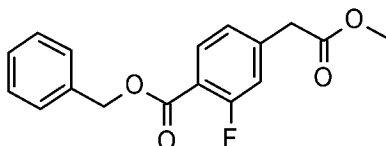
Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,3-дифторфенил]ацетат



К перемешиваемой смеси метил-2-(4-бром-2,3-дифторфенил)ацетата (5,00 г, 18,9 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (5,75 г, 22,6 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли KOAc (3,70 г, 37,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,54 г, 1,88 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 80 °С в атмосфере N₂, фильтровали и промывали осадок на фильтре 1,4-диоксаном (5 мл). К полученному фильтрату добавляли 5-амино-3-бром-1-изопропилпиразол-4-карбонитрил (4,75 г, 20,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,54 г, 1,88 ммоль), K₂CO₃ (5,21 г, 37,7 ммоль) и H₂O (7 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 80 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 3:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (4,90 г, 78%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 335,1 (M+H).

Способ получения 84

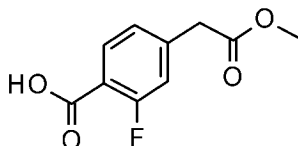
Бензил-2-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоат



К раствору метил-2-(4-бром-3-фторфенил)ацетата (5,45 г, 22,1 ммоль), ТЭА (9,2 мл, 66,0 ммоль) и бензилового спирта (2,5 мл, 24,0 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,32 г, 0,44 ммоль) в сосуде высокого давления. Продували смесь N₂ в течение 1 минут и затем закачивали СО до давления 30 атм. Перемешивали смесь в течение 24 часов при 115 °С в атмосфере СО. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры, фильтровали и промывали осадок на фильтре EtOAc (2x50 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10:1 до 3:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (2,63 г, 39%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР/МС (m/z) 320,05 (M+NH₃+H).

Способ получения 85

2-Фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензойная кислота



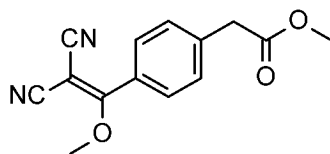
К раствору бензил-2-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензоата (2,63 г, 8,70 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,90 г, 0,85 ммоль) при комнатной температуре в

атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере H₂. Фильтровали смесь, промывали осадок на фильтре MeOH (2x10 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,51 г, 82%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без

5 дополнительной очистки.

Способ получения 86

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



К перемешиваемому раствору 4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензойной кислоты (40,0 г, 206 ммоль) и нескольких капель ДМФА в ДХМ (300 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (21,2 мл, 247 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением промежуточного соединения метил-2-(4-(хлоркарбонил)фенил)ацетата. В другой емкости по каплям добавляли раствор малонитрила (13,6 г, 206 ммоль) в ТГФ (100 мл) к

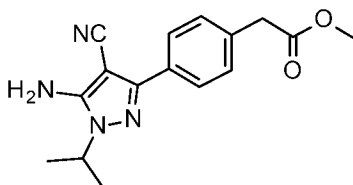
15 перемешиваемой суспензии NaNH (16,5 г, 412 ммоль, 60% в минеральном масле) в ТГФ (100 мл) при 0-10 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 20 минут при комнатной температуре. К полученной смеси по каплям добавляли метил-2-(4-(хлоркарбонил)фенил)ацетат в ТГФ (200 мл) при 0-10 °С. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли диметилсульфат (23,4 мл, 247 ммоль) и

20 кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи при 80 °С в атмосфере N₂. Добавляли H₂O (300 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 4:1 до 1:1 ПЭ:EtOAc, с получением

25 указанного в заголовке соединения (42,0 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,51-7,40 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,74 (с, 2H).

Способ получения 87

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

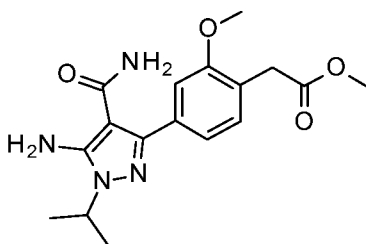


Раствор метил-2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]ацетата (2,50 г, 9,76 ммоль) и HCl соли изопропилгидразина (1,29 г, 11,7 ммоль) и ТЭА (4,1 мл, 29,4 ммоль) в EtOH (40 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂.

- 5 Концентрировали смесь при пониженном давлении и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток растиранием с Et₂O (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС
- 10 (m/z) 299,0 (M+H).

Способ получения 88

Метил-2-[4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-метоксифенил]ацетат



- Метил-2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат
- 15 (67%, 0,21 г, 0,460 ммоль), 5-амино-3-бром-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид (0,14 г, 0,567 ммоль), K₂CO₃ (0,13 г, 0,941 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 мг, 0,0231 ммоль) добавляли вместе в смесь 1,4-диоксана (3,7 мл) и H₂O (0,73 мл). Нагревали реакционную смесь при 140 °C в течение 1 часа под микроволновым излучением. Фильтровали реакционную смесь через диатомовую землю, промывали EtOAc и выпаривали досуха. Неочищенный материал
- 20 очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 8% MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, количественный выход). ИЭР/МС (m/z) 347,2 (M+H).

Следующее соединение в таблице 9 получали по существу так, как описано для метил-2-[4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-метоксифенил]ацетата, регулируя

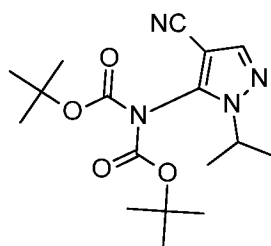
время реакции для определения завершения реакции и осуществляя очистку в соответствии с конкретными обстоятельствами.

Таблица 9

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
89	Метил-2-[4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,6-дифторфенил]ацетат		353

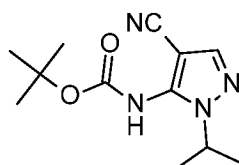
Способ получения 90

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



Способ получения 91

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

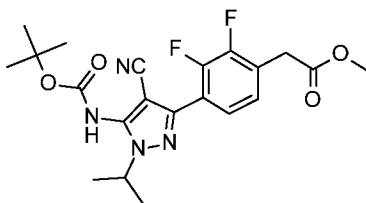


10 К перемешиваемому раствору 5-амино-1-изопропилпиразол-4-карбонитрила (4,80 г, 32,0 ммоль) в ТГФ (205 мл) последовательно добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (0,38 г, 3,11 ммоль), ТЭА (13 мл, 93,3 ммоль) и *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбонат (14,7 г, 67,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали

15 EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 2% до 30% EtOAc в

циклогексане, с получением *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил)карбамата в виде грязновато-белого твердого вещества (7,67 г, 68%), ИЭР/МС (m/z) 373 ($M+Na$), и *трет*-бутил-*N*-(4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил)карбамата в виде грязновато-белого твердого вещества (1,12 г, 14%), ИЭР/МС (m/z) 251 ($M+H$).

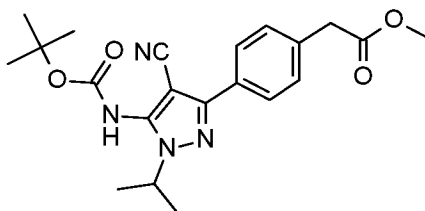
5
Способ получения 92
Метил-2-[4-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]ацетат



Добавляли ТГФ (4,8 мл) к *трет*-бутил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-*N*-(4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил)карбамату (0,79 г, 2,25 ммоль), бис(пинаколато)дибору (0,46 г, 1,81 ммоль), $[Ir(OMe)(1,5-cod)]_2$ (31 мг, 0,047 ммоль) и 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридину (26 мг, 0,093 ммоль) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли остаток в смеси 4:1 ДХМ:EtOAc (20 мл) и пропускали полученный раствор через слой силикагеля (2 г). Слой силикагеля промывали смесью 3:1 ДХМ:EtOAc (2x10 мл). Объединяли фильтраты, концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом с получением неочищенного остатка. К полученному остатку в атмосфере N_2 добавляли Cs_2CO_3 (2,14 г, 6,57 ммоль) и метил-2-(4-бром-2,3-дифторфенил)ацетат (0,50 г, 1,89 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,10 г, 0,123 ммоль) и молекулярные сита $4\text{\AA}$ в атмосфере Ar. Нагревали смесь до $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. Разбавляли фильтрат H_2O и экстрагировали водный слой EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 2% до 80% ДХМ в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,64 г, чистота 94%, 73%) в виде бежевого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 435 ($M+H$).

Способ получения 93

Метил-2-[4-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]фенил]ацетат

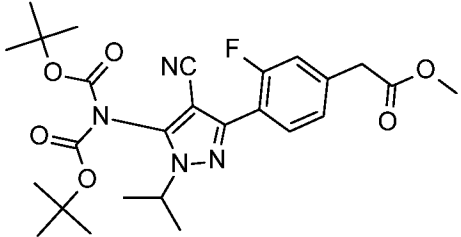
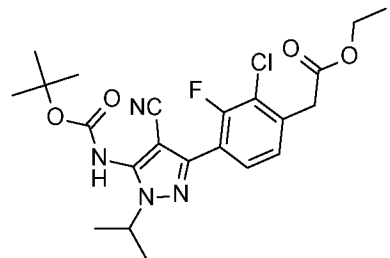
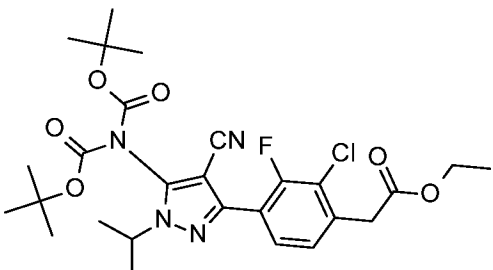
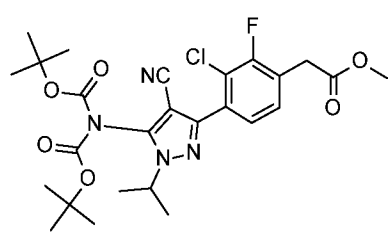
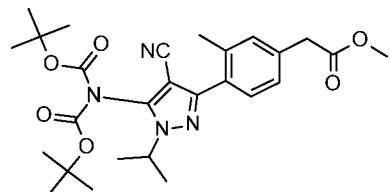


К *трет*-бутил-N-*трет*-бутоксикарбонил-N-(4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил)карбамату (4,50 г, 12,8 ммоль), бис(пинаколато)дибору (2,61 г, 10,3 ммоль), [Ir(Ome)(1,5-cod)]₂ (0,18 г, 0,267 ммоль) и 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридину (0,15 г, 0,535 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли ТГФ (25 мл). Перемешивали смесь при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Растворяли остаток в смеси 4:1 ДХМ:EtOAc (20 мл) и пропускали полученный раствор через слой силикагеля, и промывали смесью 3:1 ДХМ:EtOAc (2x10 мл). Объединяли фильтраты, концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом с получением неочищенного остатка. К полученному остатку в атмосфере N₂ добавляли Cs₂CO₃ (10,5 г, 32,2 ммоль) и метил-(4-бромфенил)ацетат (2,50 г, 10,9 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл). Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,53 г, 0,642 ммоль) и молекулярные сита 4Å в атмосфере Ar. Нагревали смесь до 90 °С в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. К фильтрату добавляли H₂O и экстрагировали водный слой EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное коричневое маслянистое вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 2% до 80% ДХМ в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,80 г, 87%). ИЭР/МС (m/z) 399 (M+H).

Следующие соединения в таблице 10 получали по существу так, как описано для метил-2-[4-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]фенил]ацетата, используя соответствующие реагенты, регулируя время реакции для определения завершения реакции и при необходимости осуществляя очистку методом хроматографии. Можно использовать K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃. Для второй реакции сочетания температура может составлять около 50-90 °С. Моно- и бис-*трет*-бутоксикарбониламино-

соединения могут быть выделены и использованы далее для получения общего продукта на следующей стадии.

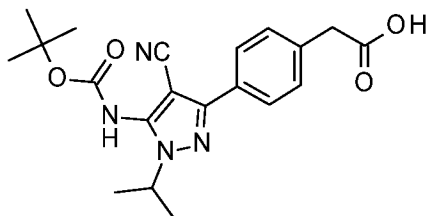
Таблица 10

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
94	Метил-2-[4-[5-[бис(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-3-фторфенил]ацетат		517,4
95	Этил-2-[4-[5-(<i>трет</i> -бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-хлор-3-фторфенил]ацетат		465
96	Этил-2-[4-[5-[бис(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-хлор-3-фторфенил]ацетат		565
97	Метил-2-[4-[5-[бис(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-3-хлор-2-фторфенил]ацетат		551
98	Метил-2-[4-[5-[бис(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино]-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-3-метилфенил]ацетат		512

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
99	Метил-2-[4-[5- [бис(<i>трет</i> - бутоксикарбонил)амино]- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 3-хлорфенил]ацетат		533
100	Метил-2-[4-[5-(<i>трет</i> - бутоксикарбониламино)- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 3-хлорфенил]ацетат		433
101	Этил-2-[4-[5-(<i>трет</i> - бутоксикарбониламино)- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 2,5-дифторфенил]ацетат		449
102	Метил-2-[4-[5- [бис(<i>трет</i> - бутоксикарбонил)амино]- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 2,6-дифторфенил]ацетат		557 M+Na

Способ получения 103

2-[4-[5-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]фенил]уксусная
кислота



5 К перемешиваемому раствору метил-2-[4-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]фенил]ацетата (3,80 г, 9,54 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли 2 М

NaOH (14 мл, 28 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 1 часа.

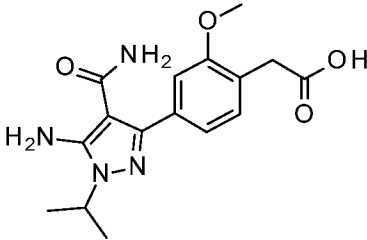
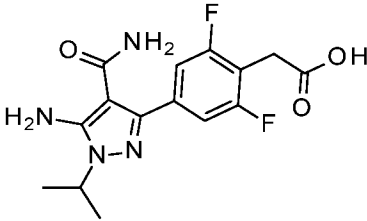
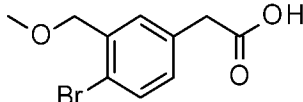
Концентрировали органический слой. Добавляли H₂O и по каплям добавляли KHSO₄ (3,92 г, 28,8 ммоль) в H₂O. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали H₂O и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,88 г, 79%), которое

5 использовали без дополнительной очистки. ИЭР/МС (m/z) 385 (M+H).

Следующие соединения в таблице 11 получали по существу так, как описано для 2-[4-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]фенил]уксусной кислоты, регулируя время реакции для определения завершения реакции. 1,4-Диоксан можно использовать вместо MeOH, NH₄Cl можно использовать вместо KHSO₄, и полученный

10 продукт можно экстрагировать из H₂O, при необходимости. Моно- и бис-*трет*-бутоксикарбониламино-соединения могут быть выделены и использованы далее для получения общего продукта на следующей стадии.

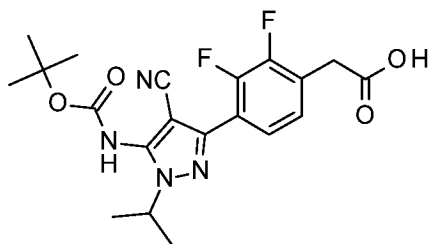
Таблица 11

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
104	2-[4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-метоксифенил]уксусная кислота		333,1
105	2-[4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,6-дифторфенил]уксусная кислота		339
106	2-[4-Бром-3-(метоксиметил)фенил]уксусная кислота		283 M+Na

№ спосо ба получ ения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
107	2-[4-[5-(<i>трет</i> - Бутоксикарбониламино)- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 3-фторфенил]уксусная кислота		403,4
108	2-[4-[5-[бис(<i>трет</i> - Бутоксикарбонил)амино]- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 3-фторфенил]уксусная кислота		503
109	2-[4-[5-(<i>трет</i> - Бутоксикарбониламино)- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 3-метилфенил]уксусная кислота		399
110	2-[4-[5-(<i>трет</i> - Бутоксикарбониламино)- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 3-хлорфенил]уксусная кислота		418
111	2-[4-[5-(<i>трет</i> - Бутоксикарбониламино)- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 2,6- дифторфенил]уксусная кислота		421

Способ получения 112

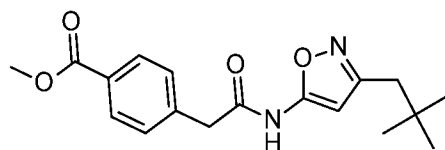
2-[4-[5-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2,3-
дифторфенил]уксусная кислота



К метил-2-[4-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]ацетату (0,64 г, 1,47 ммоль) в 1,4-диоксане (6,5 мл) и H₂O (2 мл) добавляли 1 М раствор гидрата LiOH (4,4 мл, 4,40 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь и выливали в H₂O, и промывали EtOAc. Подкисляли водный слой 1 М водным раствором KHSO₄ до pH 2-3, затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (0,54 г, чистота 94%, 82%). ИЭР/МС (m/z) 421 (M+1).

Способ получения 113

Метил-4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил)бензоат



К перемешиваемому раствору [4-(метоксикарбонил)фенил]уксусной кислоты (20,0 г, 103 ммоль) и 3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-амин (17,5 г, 113 ммоль) и DIPEA (89,5 мл, 514 ммоль) в ДМФА (200 мл) по частям добавляли ТЗР[®] (328 г, 515 ммоль, 50% в ДМФА) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при 50 °С. К полученной смеси добавляли EtOAc (1 л). Промывали смесь H₂O (3х300 мл). Отделяли органический слой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 8:1 до 4:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (31,0 г, 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 331,2 (M+H).

Следующие соединения в таблице 12 получали по существу так, как описано для метил-4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил)бензоата, используя соответствующие реагенты, регулируя время реакции для определения завершения реакции и используя соответствующие условия хроматографии для очистки, или использовали их без

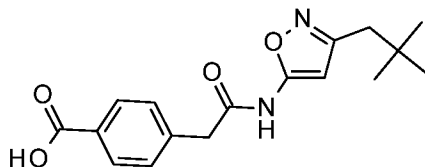
дополнительной очистки. Температура реакции может варьироваться от комнатной температуры до 100 °С. Может быть добавлен ТЗР® в ДХМ вместо ДМФА.

Таблица 12

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
114	Метил-4-([3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил)бензоат		389,2
115	Метил-4-([3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил)бензоат		423,1
116	Метил-4-([3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил)бензоат		341,3

Способ получения 117

5 4-([3-(2,2-Диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил)бензойная кислота



К перемешиваемому раствору метил-4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил)бензоата (31,0 г, 93,8 ммоль) в ТГФ (240 мл) и H₂O (80 мл) по частям добавляли LiOH (11,2 г, 468 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение ночи. Подкисляли смесь до pH 5 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3x50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (28,5 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 317,2 (M+1).

15 Следующие соединения в таблице 13 получали по существу так, как описано для 4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил)бензойной кислоты, используя соответствующий сложный эфир, регулируя время реакции для определения завершения

- реакции, регулируя pH до 1-5 после завершения реакции и собирая продукт посредством экстракции или осаждения, в соответствии с конкретными обстоятельствами. Может быть использована смесь растворителей 1,4-диоксан/H₂O или MeOH/H₂O, если это необходимо для обеспечения растворимости, а температура может составлять от примерно комнатной температуры до 50 °C. Можно использовать 1 M NaOH вместо LiOH, а вместо HCl можно использовать лимонную кислоту или KHSO₄.

Таблица 13

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
118	4-([(3-(2-Хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]бензойная кислота		375,1
119	4-([(3-[4-(Трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]бензойная кислота		409,1
120	2-[4-Бром-3-(трет-бутоксиметил)фенил]уксусная кислота		323,1 M+Na
121	2-[4-[5-(трет-Бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-хлор-3-фторфенил]уксусная кислота		437
122	2-[4-[5-(трет-Бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-3-хлор-2-фторфенил]уксусная кислота		437

№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
123	2-[4-[5-(<i>трет</i> - Бутоксикарбониламино)- 4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил]- 2,5-дифторфенил]уксусная кислота		421
124	4-[[[3-[3- Метилбикло[1.1.1]пента н-1-ил]-1,2-оксазол-5- ил)карбамоил]метил]бензо йная кислота		327,1

Следующие соединения в таблице 14 получали по существу так, как описано для метил-4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил)бензоата, используя соответствующие реагенты, регулируя время реакции для определения завершения реакции и

5 используя соответствующие условия хроматографии для очистки, или использовали их без дополнительной очистки. Температура реакции может варьироваться от комнатной температуры до 100 °С. Может быть добавлен ТЗР® в ДХМ или EtOAc вместо ДМФА.

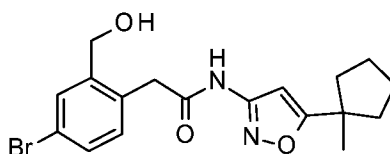
Таблица 14

№ спос оба полу чени я	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
125	2-[4-Бром-3-(метоксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамид		407
126	2-[4-Бром-2-(метоксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамид		408

127	2-[4-Бром-2-(<i>трет</i> -бутоксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамид		449
128	2-[4-Бром-3-(<i>трет</i> -бутоксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамид		449,2

Способ получения 129

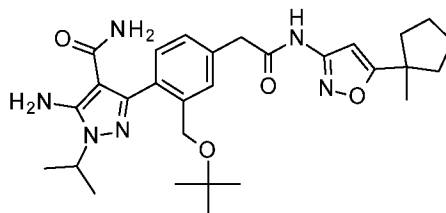
2-[4-Бром-2-(гидроксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамид



К ТФК (16,6 мл), (2,2,2-трифторацетил) 2,2,2-трифторацетату (5,42 г, 25,8 ммоль) и
 5 триэтилсилану (1,0 мл, 6,26 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли 2-[4-бром-2-(*трет*-
 бутоксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамид (0,29 г,
 0,645 ммоль) в ДХМ (8,29 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов.
 Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и сушили под вакуумом.
 Полученный материал растворяли в ТГФ (9 мл) и H₂O (4,5 мл). Добавляли насыщенный
 10 водный раствор NaHCO₃ (4 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение
 1 часа. Удаляли ТГФ под вакуумом. Разбавляли смесь ДХМ (10 мл) и отделяли органический
 слой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
 Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 1% до 10% MeOH в
 ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 79%). ИЭР/МС (m/z) 394
 15 (M+H).

Способ получения 130

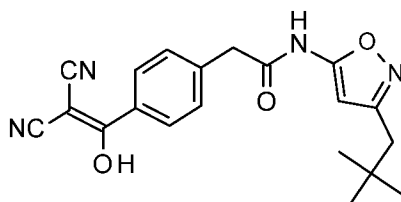
5-Амино-3-[2-(*трет*-бутоксиметил)-4-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-
 оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид



К бис(пинаколато)дибору (93 мг, 0,366 ммоль), 2-[4-бром-3-(*трет*-бутоксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамиду (0,15 г, 0,334 ммоль), KOAc (0,11 г, 1,12 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (28 мг, 0,033 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли сухой ТГФ (4 мл). Дегазировали реакционную смесь с помощью Ar в течение 15 минут и затем нагревали до 50 °С. Перемешивали реакционную смесь при 50 °С в течение ночи, при 65 °С в течение второй ночи и затем при 80 °С в течение 24 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Добавляли 5-амино-3-бром-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид (0,11 г, 0,445 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) и K₃PO₄ (0,22 г, 1,04 ммоль) в H₂O (1,3 мл). Дегазировали реакционную смесь с помощью Ar и добавляли XantPhos Pd G3 (17 мг, 0,0167 ммоль). Нагревали смесь до 50 °С в течение ночи. Фильтровали смесь через слой порошкообразного талька; в фильтрат добавляли H₂O и экстрагировали смесь EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 1% до 10% MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого порошка (67 мг, 37%). ИЭР/МС (m/z) 537 (M+H).

Способ получения 131

2-[4-(2,2-Дициано-1-гидроксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид



20

К перемешиваемому раствору 4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил)бензойной кислоты (32,0 г, 101 ммоль) и ДМФА (0,16 мл, 2,14 ммоль) в ДХМ (350 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (10,6 мл, 124 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением неочищенного 4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил)бензоилхлорида. К раствору малононитрила (6,31 г, 95,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaNH (7,65 г, 191 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 15 минут. К полученному раствору при 0 °С по каплям добавляли 4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-

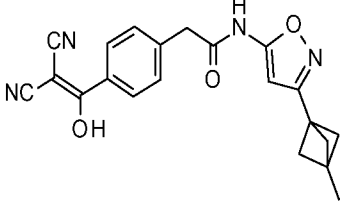
25

ил]карбамоил]метил)бензоилхлорид (32,0 г, 95,6 ммоль) в ТГФ (150 мл) и перемешивали смесь в течение 2 часов, и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Разбавляли смесь H₂O (300 мл), подкисляли 2 н. раствором HCl до pH 5 и экстрагировали EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3x100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30,0 г, 82%). Неочищенный продукт использовали напрямую, без дополнительной очистки. ИЭР/МС (m/z) 365,1 (M+H).

Следующие соединения в таблице 15 получали по существу так же, как описано для 2-[4-(2,2-дициано-1-гидроксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамида в атмосфере N₂, при необходимости, и регулируя время реакции для определения завершения реакции. Малонитрил в ТГФ и NaN можно перемешивать в течение 15-30 минут при температуре от 0 °C до комнатной температуры. Реакционную смесь можно подкислять или концентрировать досуха, и при необходимости очищать методом хроматографии.

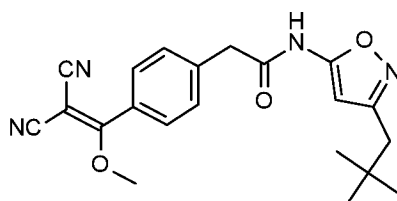
Таблица 15

№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
132	N-[3-(2-Хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-2-[4-(2,2-дициано-1-гидроксиэт-1-ен-1-ил)фенил]ацетамид		423,1
133	2-[4-(2,2-дициано-1-гидроксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		457
134	Метил-2-(4-(2,2-дициано-1-гидроксивинил)-3-фторфенил)ацетат		

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
135	2-[4-(2,2-дициано-1-гидроксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пента-н-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		375,3

Способ получения 136

2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид



- 5 К перемешиваемому раствору 2-[4-(2,2-дициано-1-гидроксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамида (25,0 г, 68,6 ммоль) и ТЭА (28,7 мл, 206 ммоль) в ACN (240 мл) по каплям добавляли диметилсульфат (39,0 мл, 411 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 14 часов при 50 °С в атмосфере N₂. Разбавляли смесь EtOAc (500 мл), промывали насыщенным солевым
- 10 раствором (3x50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 8:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, 35%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 379,1 (M+H).

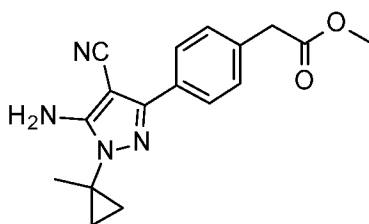
- 15 Следующие соединения в таблице 16 получали по существу так же, как описано для 2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамида, регулируя время реакции для определения завершения реакции и при необходимости осуществляя очистку. Температура может варьироваться от около 50 °С до 80 °С.

Таблица 16

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
137	N-[3-(2-Хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]-2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]ацетамид		437,1
138	2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		471,2
139	Метил-2-(4-(2,2-дициано-1-метоксивинил)-3-фторфенил)ацетат		292,2, M+NH ₃ ⁺ H
140	2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		389,1

Способ получения 141

Метил-2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)ацетат

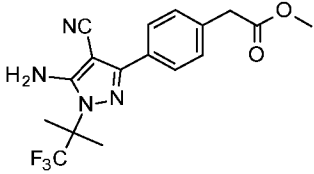
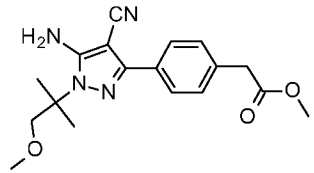
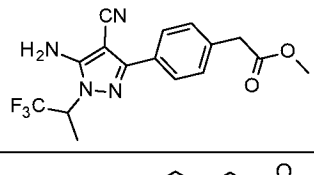
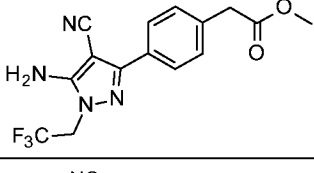
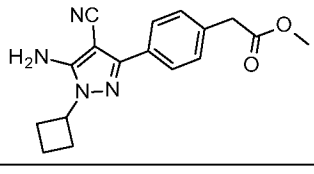


- 5 К перемешиваемой смеси HCl соли (1-метилциклопропил)гидразина (неочищенная, 2,00 г, 16,3 ммоль) и ТЭА (1,6 мл, 11,5 ммоль) в EtOH (20 мл) по частям добавляли метил-2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]ацетат (0,48 г, 1,87 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 2 часов при 50 °С в атмосфере N₂. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и концентрировали при

пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 30% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 311,3 (M+H).

- 5 Следующие соединения в таблице 17 получали по существу так, как описано для метил-2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)ацетата, используя соответствующие реагенты, регулируя время реакции для определения завершения реакции и при необходимости осуществляя очистку методом хроматографии. Температура реакции может варьироваться от комнатной температуры до 80 °C, растворителем может
- 10 быть ТГФ, если это необходимо, и основанием может быть DIPEA или ТЭА.

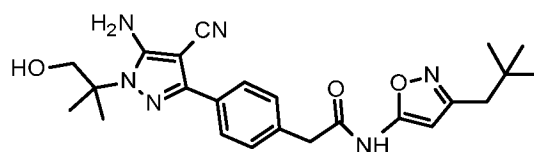
Таблица 17

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
142	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]ацетат		367,2
143	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]ацетат		343,3
144	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]ацетат		353,2
145	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]фенил]ацетат		339,1
146	Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-циклобутилпиразол-3-ил)фенил]ацетат		311,2

№ способ получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
147	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-гидроксипропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		447,3
148	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		461,2
149	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]ацетат		367,1
150	Метил-2-[4-(5-амино-1-трет-бутил-4-цианопиразол-3-ил)фенил]ацетат		313,2
151	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-циклопентил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)ацетат		325
152	Метил-2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)ацетат		375,1 M+Na
153	Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]ацетат		299
154	Метил-2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)-3-фторфенил)ацетат		329,1

Способ получения 155

2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид



Объединяли вместе HCl соль 2-гидразино-2-метилпропан-1-ола (43 мг, 0,306 ммоль),
 5 EtOH (1,5 мл), ТЭА (0,12 мл, 0,861 ммоль) и 2-(4-(2,2-дициано-1-метоксивинил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид (0,11 г, 0,291 ммоль) и перемешивали в течение 18 часов при 45 °С. Разбавляли смесь H₂O (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Концентрировали органические экстракты при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гексанах, с получением указанного
 10 в заголовке соединения (39 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 451,3 (M+H).

Следующие соединения в таблице 18 получали по существу так, как описано для 2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамида, используя соответствующий гидразин, из 1-3
 15 эквивалентов, регулируя время реакции для определения завершения реакции и используя условия очистки в соответствии с конкретной ситуацией. Температура реакции может варьироваться от комнатной температуры до 45 °С, и можно использовать ТГФ вместо растворителя, что обусловлено растворимостью.

Таблица 18

№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
156	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-циклопропилэтил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		447,2
157	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		449,2

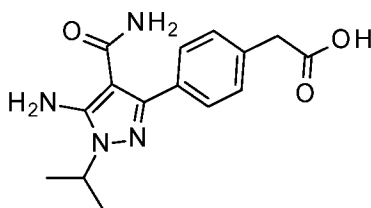
№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
158	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		447,2
159	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		463,2
160	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		463,2
161	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-((1R,3R)-3-этоксициклобутил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		477,2
162	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		437,2
163	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		463,2
164	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		437,2

№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)
165	2-(4-(5-Амино-1-(<i>трет</i> -бутил)-4-циано-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		435,2
166	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-циклопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]ацетамид		419,2
167	2-(4-(5-Амино-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-циано-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		445,2
168	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		461,1
169	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-гидроксипропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		495,1
170	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		509,3

№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
171	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-гидроксипропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		529,1
172	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		543,4

Способ получения 173

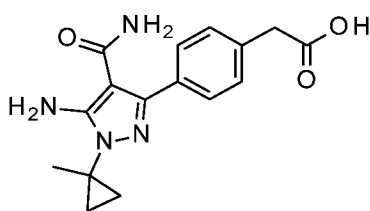
2-(4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусная кислота



К смеси метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]ацетата (7,40 г, 24,8 ммоль), NaOH (5,96 г, 149 ммоль), H₂O (24 мл), ДМСО (12 мл) и EtOH (60 мл) добавляли H₂O₂ (38,0 мл, 372 ммоль, 30% в H₂O) при комнатной температуре. Нагревали смесь до 40 °С и перемешивали в течение 6 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и доводили до pH 4 разбавленным водным раствором HCl. Экстрагировали смесь EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и растирали полученное твердое вещество с EtOAc (20 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (3x60 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,30 г, 57%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 303,1 (M+H).

Способ получения 174

2-(4-(5-Амино-4-карбамоил-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусная кислота



К перемешиваемой смеси метил-2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)ацетата (0,50 г, 1,61 ммоль) и NaOH (0,32 г, 8,00 ммоль) в EtOH/H₂O/ДМСО (5 мл/2 мл/1 мл) по каплям добавляли H₂O₂ (2,43 мл, 23,8 ммоль, 30% в H₂O) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение ночи при 50 °С. Гасили реакцию насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл) при комнатной температуре. Остаток доводили до pH 4 с помощью 1 н. водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (5x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с EtOAc (10 мл) и собирали выпавшее в осадок твердое вещество фильтрованием, и промывали EtOAc (3x5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 40%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 315,2 (M+H).

Следующие соединения в таблице 19 получали по существу так, как описано для 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоты, регулируя время реакции для определения завершения реакции и осуществляя очистку методом титрования или хроматографии, в соответствии с конкретными обстоятельствами. Температура реакции может варьироваться от примерно комнатной температуры до 50 °С, и можно использовать около 15-30 экв. H₂O₂. Реагенты также можно добавлять вместе при температуре около 0 °С.

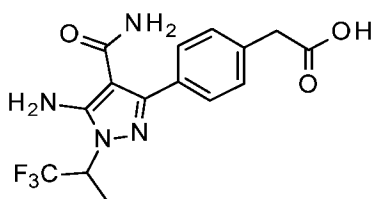
Таблица 19

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
175	[4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-хлорфенил]уксусная кислота		337,1

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
176	[4-(5-Амино-1- <i>трет</i> - бутил-4- карбамоилпиразол-3- ил)фенил]уксусная кислота		317,1
177	2-(4-(5-Амино-4- карбамоил-1-циклопентил- 1Н-пиразол-3- ил)фенил)уксусная кислота		329
178	2-(4-(5-Амино-4- карбамоил-1-(1,1,1- трифторпропан-2-ил)-1Н- пиразол-3- ил)фенил)уксусная кислота		357,1
179	[4-(5-Амино-4-карбамоил- 1-изопропилпиразол-3-ил)- 2-фторфенил]уксусная кислота		321,1

Способ получения 180

2-(4-(5-Амино-4-карбамоил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусная
кислота, изомер 1



5

Способ получения 181

2-(4-(5-Амино-4-карбамоил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусная
кислота, изомер 2

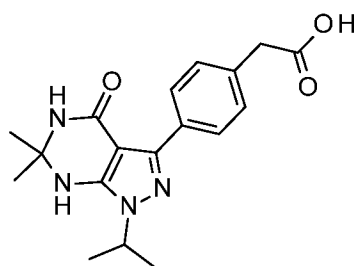
2-(4-(5-Амино-4-карбамоил-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-
ил)фенил)уксусную кислоту (0,500 г, 1,40 ммоль) разделяли методом хиральной ВЭЖХ при
10 следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексаны
(0,1% ТФК), подвижная фаза В: ИПС при скорости потока 20 мл/мин, элюируя 25% В за

12,5 мин; с получением указанного в заголовке изомера 1 в виде светло-желтого твердого вещества: $t_{(R)}$ 6,7 мин, (0,240 г, 48%), ИЭР/МС (m/z) 357,1 ($M+H$), $[\alpha]_D^{25} = -15,789$ ($C=0,304$, MeOH); и изомера 2 в виде светло-желтого твердого вещества: $t_{(R)}$ 9,5 мин (0,210 г, 42%), ИЭР/МС (m/z) 357,1 ($M+H$), $[\alpha]_D^{25} = 17,197$ ($C=0,314$, MeOH).

5

Способ получения 182

2-[4-(1-Изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]уксусная кислота

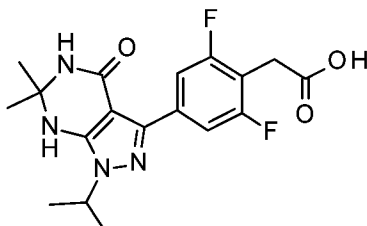


К 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоте (0,100 г, 0,331 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли ТФК (0,005 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 50 °С, концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,113 г, 100%), которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР/МС (m/z) 343,2 ($M+H$).

Следующие соединения в таблице 20 получали по существу так, как описано для 2-[4-(1-изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]уксусной кислоты, и регулируя время реакции для определения завершения реакции.

Таблица 20

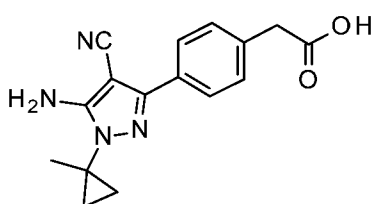
№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z ($M+H$)
183	2-[4-(1-Изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]уксусная кислота; 1/2 ТФК		373,2

¹ 184	2-[2,6-Дифтор-4-(1-изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]уксусная кислота		379
------------------	---	--	-----

¹Вместо ТФК использовали HCl соль этоксиэтана и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут.

Способ получения 185

- 5 2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусная кислота



Раствор метил-2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)ацетата (4,30 г, 13,9 ммоль) и LiOH (1,66 г, 69,3 ммоль) в ТГФ (40 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂.

- 10 Концентрировали смесь при пониженном давлении, разбавляли H₂O (10 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали H₂O (3x30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 297,3 (M+H).

- Следующие соединения в таблице 21 получали по существу так, как описано для 2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоты, используя соответствующий сложный эфир, регулируя время реакции для определения завершения реакции, регулируя pH до 1-5 после завершения реакции и собирая продукт посредством экстракции или осаждения, в соответствии с конкретными обстоятельствами. Может быть использована смесь растворителей 1,4-диоксан/H₂O или MeOH/H₂O, если это необходимо для обеспечения растворимости, а температура может составлять от примерно комнатной температуры до 50 °C. Можно использовать 1 М NaOH вместо LiOH, а вместо HCl можно использовать лимонную кислоту или KHSO₄.

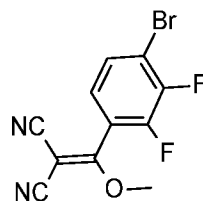
Таблица 21

№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)
186	[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]уксусная кислота:		353,1
187	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2-метокси-1,1-диметилэтил)пиразол-3-ил]фенил]уксусная кислота		329,2
188	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]уксусная кислота		339,2 М+Na
189	[4-[5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]фенил]уксусная кислота		325,1
190	[4-(5-Амино-4-циано-1-циклобутилпиразол-3-ил)фенил]уксусная кислота		297,2
191	4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]уксусная кислота		353,2
192	[4-(5-Амино-1-трет-бутил-4-цианопиразол-3-ил)фенил]уксусная кислота		299,2

№ спосо ба полу чения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)
193	[4-(5-Амино-1- <i>трет</i> - бутил-4-цианопиразол-3- ил)фенил]уксусная кислота		299,2
194	2-(4-(5-Амино-4-циано-1- циклопентил-1Н-пиразол- 3-ил)фенил)уксусная кислота		311
195	2-(4-(5-Амино-4-циано-1- (1,1,1-трифторпропан-2- ил)-1Н-пиразол-3- ил)фенил)уксусная кислота		339,2
196	[4-(5-Амино-4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил)- 2-фторфенил]уксусная кислота		303,2
197	2-(4-(5-Амино-4-циано-1- (1-метилциклопропил)-1Н- пиразол-3-ил)-3- фторфенил)уксусная кислота		315,2
198	[4-(5-Амино-4-циано-1- изопропилпиразол-3-ил)- 2,3-дифторфенил]уксусная кислота		321,1
199	[4-(5-Амино-4-циано-1- изопропилпиразол-3- ил)фенил]уксусная кислота		285,1

Способ получения 200

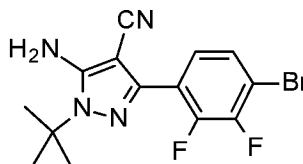
2-[(4-Бром-2,3-дифторфенил)(метокси)метилен]пропандинитрил



- NaH (1,67 г, 41,8 ммоль, 60% в минеральном масле) и малононитрил (1,37 г, 20,7 ммоль) добавляли в ТГФ (50 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 30 минут при 0 °С в атмосфере N₂. К полученной смеси по каплям добавляли 4-бром-2,3-дифторбензоилхлорид (5,30 г, 20,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Промежуточную смесь 2-[(4-бром-2,3-дифторфенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрила использовали напрямую, без дополнительной очистки. ИЭР/МС (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br) 282,9/284,9 (М-Н). Добавляли диметилсульфат (2,4 мл, 25,3 ммоль) к раствору 2-[(4-бром-2,3-дифторфенил)гидроксиметилен]пропандинитрила (теоретически 5,90 г, 20,7 ммоль) в ТГФ (60 мл). Перемешивали смесь в течение ночи при кипении с обратным холодильником в атмосфере N₂. Охлаждали раствор до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (200 мл) и разбавляли H₂O (200 мл), и экстрагировали EtOAc (3x300 мл). Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 3:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, 48%) в виде желтого твердого вещества.

Способ получения 201

- 5-Амино-3-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрил

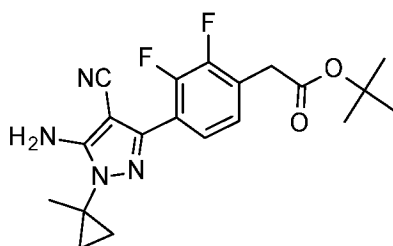


- Раствор 2-[(4-бром-2,3-дифторфенил)(метокси)метилен]пропандинитрила (2,50 г, 8,36 ммоль), HCl соли (1-метилциклопропил)гидразина (3,07 г, 25,0 ммоль) и ТЭА (5,8 мл, 41,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N₂. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 3:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, с

получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 353,1/355,1 ($M+H$).

Способ получения 202

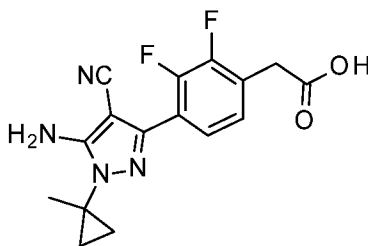
трет-Бутил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]ацетат



Раствор 5-амино-3-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрила (1,80 г, 5,10 ммоль), *трет*-бутил-2-(бромциндио)ацетата (3,98 г, 15,3 ммоль) и $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (0,26 г, 0,509 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение 1 часа при 80 °С в атмосфере N_2 и оставляли остывать до комнатной температуры. Концентрировали раствор при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 2:1 до 1:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, 25%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 389,2 ($M+H$).

Способ получения 203

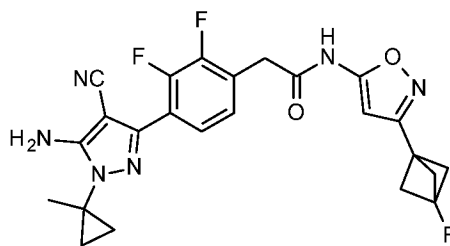
2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]уксусная кислота



Раствор *трет*-бутил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]ацетата (0,49 г, 1,26 ммоль) и ТФК (5 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2 и концентрировали при пониженном давлении. Разбавляли смесь Et_2O (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,40 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 333,1 ($M+H$).

Способ получения 204

2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]-N-(3-[3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид

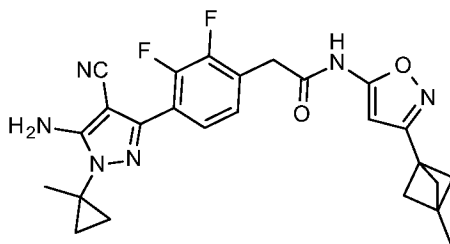


5 Раствор 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]уксусной кислоты (80 мг, 0,241 ммоль), 3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амина (49 мг, 0,291 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) и ТЗР® (0,46 г, 0,723 ммоль, 50% в EtOAc) в ДХМ (3,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 50 °С в атмосфере N₂. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя

10 градиентом от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 483,1 (M+H).

Способ получения 205

15 2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид

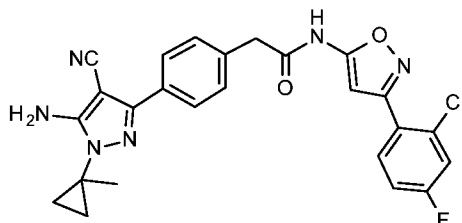


20 К раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]уксусной кислоты (80 мг, 0,241 ммоль), 3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-амина (47 мг, 0,286 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,746 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТЗР® (0,46 г, 0,723 ммоль, 50% в EtOAc). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 50 °С в закрытой пробирке. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1%

NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 479,1 ($M+H$).

Способ получения 206

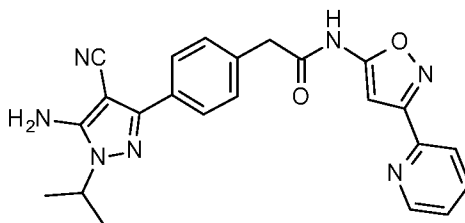
2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)ацетамид



2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусную кислоту (60 мг, 0,202 ммоль) растворяли в ДХМ (0,41 мл) и обрабатывали 3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-амином (47 мг, 0,221 ммоль), ТЗР® (0,77 г, 1,21 ммоль, 50% в EtOAc) и DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь около 20 минут, выпаривали досуха и использовали без дополнительной очистки. ИЭР/МС (m/z) 491,1 ($M+H$).

Способ получения 207

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



К перемешиваемой смеси [4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]уксусной кислоты (0,100 г, 0,352 ммоль) и 3-(пиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-амин (62 мг, 0,385 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТЗР® (0,337 г, 0,530 ммоль, 50% в EtOAc) и DIPEA (0,31 мл, 1,78 ммоль). Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 10% до 50% ACN в H_2O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 428,2 ($M+H$).

Следующие соединения в таблице 22 получали по существу так, как описано для 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(пиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-

ил]ацетамида, используя соответствующий амин и карбоновую кислоту со связующим реагентом в количестве около 1-6 эквивалентов, основанием в количестве около 1-4 эквивалентов и растворителем в количестве около 0,3-6 мл, регулируя время реакции для определения завершения реакции, и используя условия очистки в соответствии с конкретными обстоятельствами. Температура реакции может составлять от -20 °С до 50 °С, ТЗР® можно добавлять в 50% EtOAc, 50% ДМФА или 50% Me-ТГФ. ТСФН можно добавлять по частям, и реакцию можно проводить в атмосфере N₂ и в закрытой пробирке.

*Связующие реагенты: 1 ТЗР®, 2 ТСФН, 3 ВТФН, 4 СОМУ®, 5 ТВТУ, 6 ТФН, 7 НАТУ, 8 EDCI/НОВТ

Основания: а NMI, b пиридин, с DIPEA

Растворители: I EtOAc, II ACN, III ДМФА, IV ДХМ, V Me-ТГФ

Таблица 22

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
208	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил)ацетамид		474,9	1, b, I
209	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-(4-фторбицикло[2.2.2]октан-1-ил)изоксазол-5-ил)ацетамид		477,2	1, b, I
210	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-циклобутил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		433,2	1, c, III

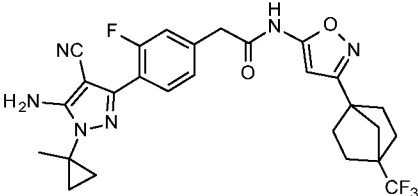
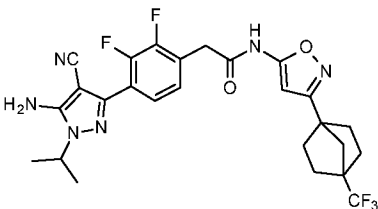
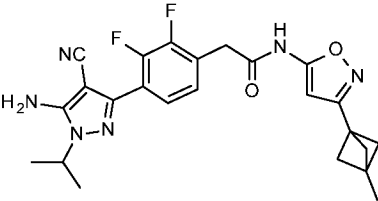
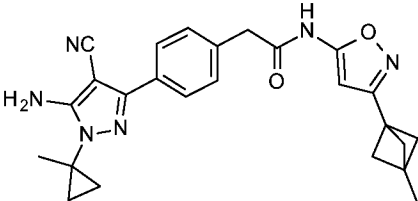
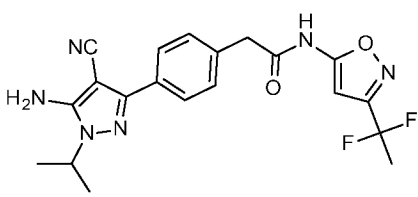
№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
211	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		461,1	1, с, III
212	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-бензилизоксазол-5-ил)ацетамид		441,1	1, с, III
213	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)изоксазол-5-ил)ацетамид		431,2	1, b, I и III
214	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-неопентилизоксазол-5-ил)ацетамид		433,2	1, с, III
215	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]ацетамид		421,2	1, с, IV
216	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		496,1	1, с, IV

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
217	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(2,2-диметилпропил)-1,2-тиазол-3-ил]ацетамид		437,1	2, а, II
219	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(2,2-диметилпропил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид		437,1	1, с, IV
219	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(2,2-диметилпропил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид		451,1	2, а, II
220	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		489,3	1, с, IV
221	2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(3,3-диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		445,4	1, с, IV
222	2-(4-(5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(5-		433,2	1, с, IV

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
	неопентилизоксазол-3-ил)ацетамид			
223	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		487,2 M+Na	1, с, IV
224	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		497,3	1, с, IV
225	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		539,2	1, с, IV
226	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)ацетамид		525,2	1, с, IV
227	2-[4-(5-амино-4-циано-1-циклобутилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		497,2	1, с, IV

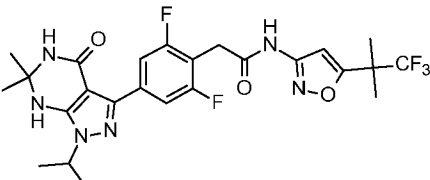
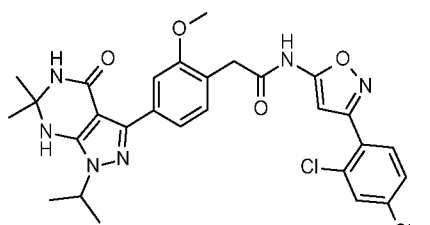
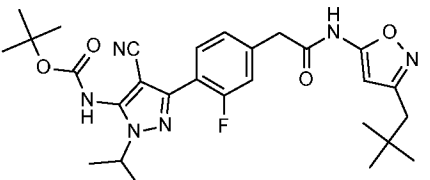
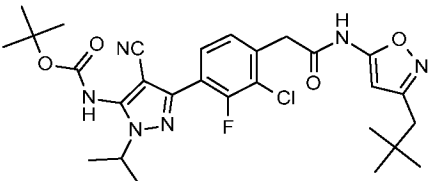
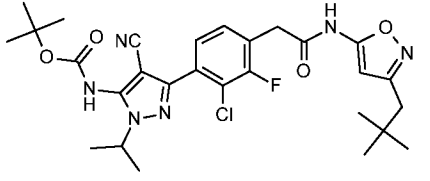
№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
	ил]ацетамид			
228	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		499,2	1, с, IV
229	2-[4-(5-Амино-1-трет-бутил-4-цианопиразол-3-ил)фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		445,3	1, с, IV
230	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		525,2	1, с, IV
231	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		581,1	1, с, IV
232	2-[4-(5-Амино-1-трет-бутил-4-цианопиразол-3-ил)фенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		527,3	1, с, IV

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
	1,2-оксазол-5-ил]ацетамид			
233	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)-3-фторфенил)-N-(3-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)ацетамид		461,1	1, с, IV
234	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)-3-фторфенил)-N-(3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)ацетамид		515,1	1, с, IV
235	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		533,2	1, с, IV
236	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		561,1	1, с, IV

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
237	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)-3-фторфенил)-N-(3-(4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)изоксазол-5-ил)ацетамид		543,1	1, c, IV
238	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,3-дифторфенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		549,3	1, c, IV
239	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,3-дифторфенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		467,2	1, c, IV
240	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид		443,2	1, c, IV
241	2-(4-(5-Амино-4-циано-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-5-ил)ацетамид		415,2	1, c, IV

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
242	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид		421,1	1, с, IV
243	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклопропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		518	1, b, V
244	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-2-изопропил-5-[4-[2-оксо-2-[(3-спиро[2.2]пентан-2-илизоксазол-5-ил)амино]этил]фенил]пиразол-3-ил]карбамат		517	1, b, V
245	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-[(2,2-дифторциклопропил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		541	1, b, V
246	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(3,3-дифторциклопентил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		555	1, b, V
247	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-2-изопропил-5-[4-[2-оксо-2-[(3-спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-5-ил)амино]этил]фенил]		531,5	1, b, V

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
	пиразол-3-ил]карбамат			
248	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-2-изопропил-5-[4-[2-оксо-2-[(5-спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-3-ил)амино]этил]фенил]пиразол-3-ил]карбамат		531	1, b, V
249	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[5-(2,2-диметилциклобутил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		533	1, b, V
250	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		533,5	1, b, V
251	2-[4-(1-Изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-N-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]изоксазол-3-ил]ацетамид		517,4	1, c, III
252	2-[4-(1-Изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамид		520	1, c, III

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
253	2-[2,6-Дифтор-4-(1-изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-N-[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]ацетамид		555	1, c, III
254	N-[3-(2,4-Дихлорфенил)изоксазол-5-ил]-2-[4-(1-изопропил-6,6-диметил-4-оксо-5,7-дигидропиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]ацетамид		583	1, c, III
255	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		539	1, b, V
256	<i>трет</i> -Бутил-N-[5-[3-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		573,4	1, b, V
257	<i>трет</i> -Бутил-N-[5-[2-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-фторфенил]-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		573,4	1, b, V

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
258	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-метилфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		535,5	1, с, III
259	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(циклобутилметил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		519,4	1, с, III
260	<i>трет</i> -Бутил-N-[5-[2-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		555,4	1, с, III
261	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-2-изопропил-5-[4-[2-[[3-[(1-метилциклобутил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-3-ил]карбамат		533,5	1, b, V
262	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		555	1, b, V

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
263	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		551,5	1, b, V
264	<i>трет</i> -Бутил-N-[5-[2-хлор-4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		567,4	1, b, V
265	<i>трет</i> -Бутил-N-[5-[2-хлор-4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-фторфенил]-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		585,4	1, b, V
266	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(1,1-дифтор-2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		557,4	1, b, V
267	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[2-фтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		549,5	1, b, V

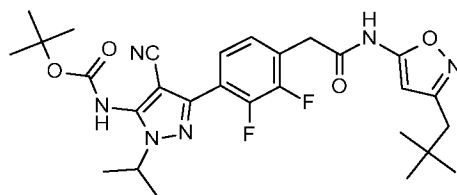
№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
268	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		569,4	1, b, V
269	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,5-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		557	1, b, V
270	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[5-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		533	1, b, V
271	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3,5-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		557	1, b, V
272	<i>трет</i> -Бутил-N-[5-[2-хлор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		565	1, b, V

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
273	<i>трет</i> -Бутил-N-[5-[2-хлор-3-фтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		583	1, b, V
274	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)-4-фторизоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		551,4	1, b, V
275	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[3,5-дифтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		567	1, b, V
276	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фторизоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		539	1, b, V
277	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[4-фтор-3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-		549	1, b, V

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
	изопропилпиразол-3-ил]карбамат			

Способ получения 278

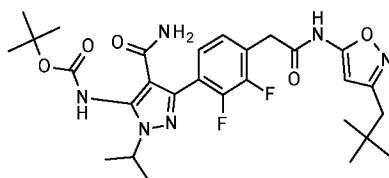
трет-Бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат



- 5 3-(2,2-Диметилпропил)-1,2-оксазол-5-амин (58 мг, 0,376 ммоль), 2-[4-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]уксусную кислоту (0,100 г, 0,238 ммоль) и DIPEA (98 мкл, 0,563 ммоль) добавляли вместе в ДМФА (0,69 мл) в атмосфере N₂. Добавляли ТЗР® (0,454 г, 0,713 ммоль, 50% в Me-ТГФ) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили смесь
- 10 насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали водный слой EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10% до 50% EtOAc в циклогексане, с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, чистота 95%, 32%) в виде белого
- 15 твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 557 (M+H).

Способ получения 279

трет-Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат

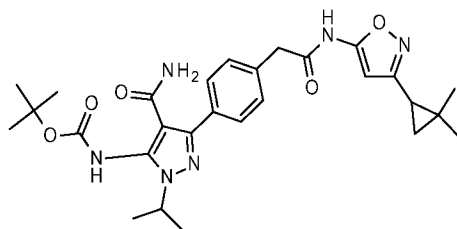


- 20 К *трет*-бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамату (75 мг, 0,135 ммоль) и

катализатору Паркинса (5,8 мг, 0,0135 ммоль) в атмосфере N_2 добавляли смесь *трет*-БуОН (1,8 мл) и H_2O (0,9 мл). Нагревали смесь до 65 °С в течение 16 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Промывали органический слой насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 1% до 10% ДХМ в MeOH, с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 597 (M+Na).

Способ получения 280

- 10 *трет*-Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклопропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат



- 15 К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-N-[4-циано-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклопропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамата (0,365 г, 0,704 ммоль) в *трет*-БуОН (10 мл) и H_2O (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли катализатор Паркинса (15 мг, 0,0352 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 4 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl . Экстрагировали водный слой EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали полученный материал хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 30% до 80% EtOAc в циклогексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,363 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 559,4 (M+Na).

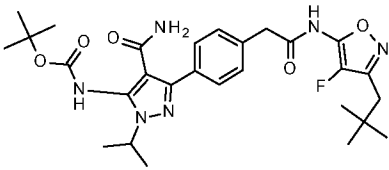
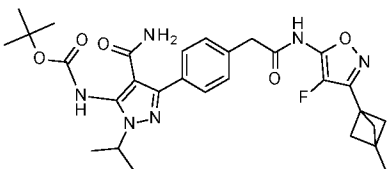
- 25 Следующие соединения в таблице 23 получали по существу так, как описано для *трет*-бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклопропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамата, регулируя время реакции для определения завершения реакции, используя *t*-БуОН или 4:1 EtOH: H_2O в качестве растворителя и используя соответствующие условия хроматографии для очистки. Температура может составлять около 60-70 °С.

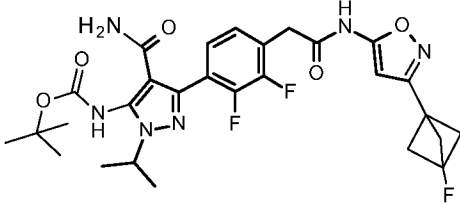
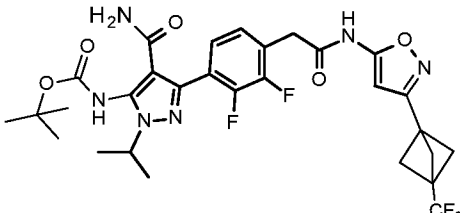
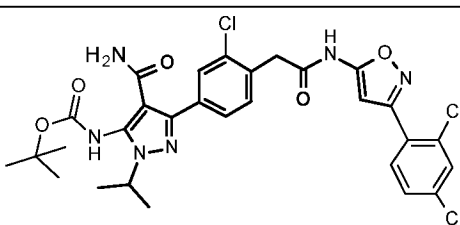
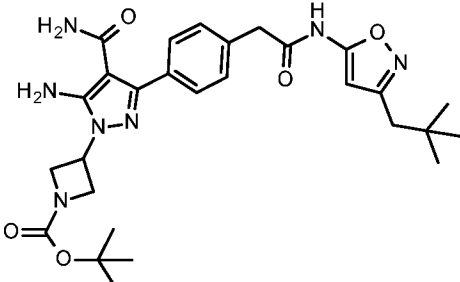
Таблица 23

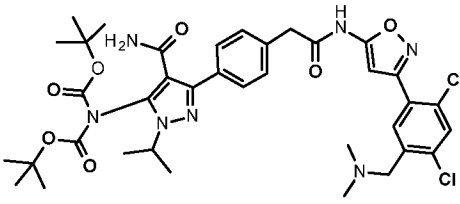
№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
281	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-2-изопропил-5-[4-[2-оксо-2-[(3-спиро[2.2]пентан-2-илизоксазол-5-ил)амино]этил]фенил]пиразол-3-ил]карбамат		535
282	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-[(2,2-дифторциклопропил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		581 M+Na
283	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(3,3-дифторциклопентил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		595,4 M+Na
284	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-2-изопропил-5-[4-[2-оксо-2-[(3-спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-5-ил)амино]этил]фенил]пиразол-3-ил]карбамат		549,4
285	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-2-изопропил-5-[4-[2-оксо-2-[(5-спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-3-ил)амино]этил]фенил]пиразол-3-ил]карбамат		549
286	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[5-(2,2-диметилциклобутил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		551
287	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		551,4
288	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		557,5

289	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[3-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		613,4 M+Na
290	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[2-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-фторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		613,4 M+Na
291	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-метилфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		575,4 M+Na
292	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(циклобутилметил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		559,4 M+Na
293	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-2-изопропил-5-[4-[2-[[3-(1-метилциклобутил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-3-ил]карбамат		573, M+Na
294	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		591,4 M+Na
295	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[2-хлор-4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		607,4 M+Na
296	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[2-хлор-4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-фторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		625,4 M+Na
297	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(1,1-дифтор-2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		575,4

298	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[2-фтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		589,4 M+Na
299	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		609,4 M+Na
300	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,5-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		575
301	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[5-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		551
302	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3,5-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		597 M+Na
303	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[2-хлор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		605 M+Na
304	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[2-хлор-3-фтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		623 M+Na
305	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)-4-фторизоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		569,5
306	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[3,5-дифтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		607 M+Na

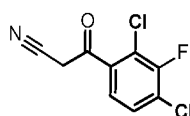
307	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фторизоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		557
308	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[4-фтор-3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		589 M+Na

309	<i>трет</i> -Бутил (4-карбамоил-3-(2,3-дифтор-4-(2-((3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)карбамат		589,4
310	<i>трет</i> -Бутил (4-карбамоил-3-(2,3-дифтор-4-(2-оксо-2-((3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)карбамат		639,4
311	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[3-хлор-4-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		649,1
312	<i>трет</i> -Бутил 3-(5-амино-4-карбамоил-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат		552,3

313	<i>трет</i> -Бутил-N- <i>трет</i> -бутоксикарбонил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-[2,4-дихлор-5-[(диметиламино)метил]фенил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		771,7
-----	---	--	-------

Способ получения 314

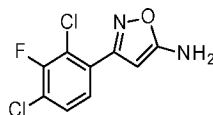
3-(2,4-Дихлор-3-фторфенил)-3-оксопропаннитрил



- 5 К перемешиваемому раствору LDA (1,35 мл, 2,69 ммоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли ACN (0,13 мл, 2,47 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при -78 °C, затем по каплям добавляли раствор метил-2,4-дихлор-3-фторбензоата в ТГФ. По завершении добавления перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором
- 10 NH₄Cl. Доводили pH до pH 5 с помощью HCl (1 н.), затем экстрагировали EtOAc. Промывали органический слой насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,83 г). Полученный неочищенный материал использовали без дополнительной очистки для получения 3-(2,4-дихлор-3-фторфенил)изоксазол-5-амина.

- 15 Способ получения 315

3-(2,4-Дихлор-3-фторфенил)изоксазол-5-амин

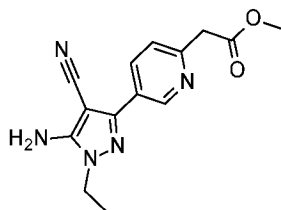


- Раствор 3-(2,4-дихлор-3-фторфенил)-3-оксопропаннитрила (0,27 г, 1,15 ммоль) в EtOH (3,7 мл) и H₂O (3,7 мл) обрабатывали HCl солью гидроксиламина (0,40 г, 5,74 ммоль) и KOAc (0,68 г, 6,89 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа. Экстрагировали реакционную смесь EtOAc и концентрировали органический слой в вакууме. Очищали остаток нормально-фазовой хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0% до 100%
- 20

EtOAc в гексанах, затем смесью от 0% до 20% MeOH в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, 65%). ИЭР/МС (m/z) 247,0 ($M+H$).

Способ получения 316

2-[5-(5-амино-4-циано-1-этилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетат



5

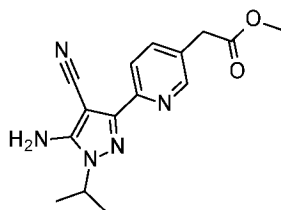
Смесь 5-амино-3-бром-1-этилпиразол-4-карбонитрила (233,58 мг, 1,09 ммоль), K_2CO_3 (299,78 мг, 2,17 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (79,48 мг, 0,11 ммоль) и метил-2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]ацетата (301 мг, 1,09 ммоль) в реакционной колбе с 1,4-диоксаном (9,05 мл) и H_2O (1,81 мл) продували азотом и нагревали до 80 °C в течение 90 минут. Разделяли реакционную смесь между ДХМ и H_2O и экстрагировали на разделителе фаз, используя ДХМ (3х). Объединяли органические слои и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью от 0% до 100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (172 мг, 55,5%). ИЭР/МС (m/z) 286,1 ($M+H$).

10

15

Способ получения 317

Метил-2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-пиридил]ацетат



Метил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетат (2,00 г, 10,78 ммоль), гексабутилдиистаннан (9,38 г, 16,16 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (7,47 г, 6,46 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (40 мл) в атмосфере N_2 и перемешивали реакционную смесь в течение трех дней при 65 °C.

20

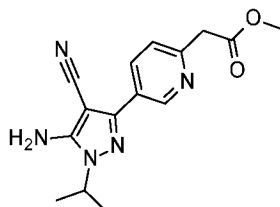
Добавляли 5-амино-3-бром-1-изопропилпиразол-4-карбонитрил (0,75 г, 3,30 ммоль) к части (25%) полученной выше реакционной смеси в атмосфере N_2 и перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при 75 °C. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 2:1 до 1:1 ПЭ:EtOAc, с получением неочищенного продукта. Полученный продукт дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя

25

градиентом от 20% до 50% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 15%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 300,2 (M+H).

Способ получения 318

5 Метил-2-[5-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетат



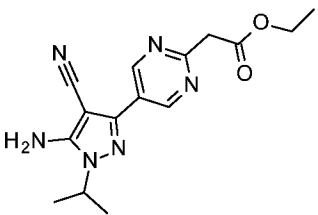
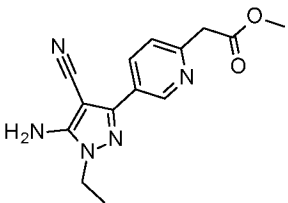
Объединяли метил-2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетат (1,00 г, 4,35 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,33 г, 5,22 ммоль), KOAc (0,85 г, 8,70 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,32 г, 0,43 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл). Перемешивали реакционную смесь в атмосфере N₂ при 100 °C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат под вакуумом с получением промежуточного остатка.

Объединяли полученный остаток, 5-амино-3-бром-1-изопропилпиразол-4-карбонитрил (0,99 г, 4,33 ммоль), карбонат калия (1,19 г, 8,60 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,32 г, 0,43 ммоль), 1,4-диоксан (30 мл) и H₂O (7 мл). Перемешивали реакционную смесь в атмосфере N₂ при 100 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2x100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 6:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 50%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 300,1 (M+H).

Следующие соединения в таблице 24 получали по существу так, как описано для метил-2-[5-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетата, и регулируя время реакции для определения завершения реакции.

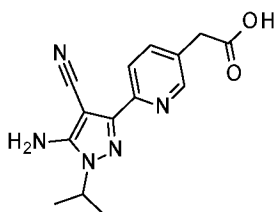
25 Таблица 24

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)

319	Этил-2-[5-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиримидин-2-ил]ацетат		315,2
320	Метил-2-[5-(5-амино-4-циано-1-этилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетат		286,1

Способ получения 321

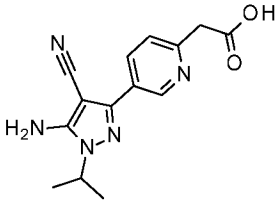
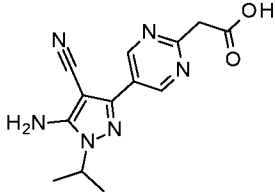
2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-пиридил]уксусная кислота



- 5 К метил-2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-пиридил]ацетату (0,10 г, 0,33 ммоль) в метаноле (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH (0,024 г, 1,00 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов. Подкисляли реакционную смесь с помощью 1 М водного раствора HCl до pH 5, затем экстрагировали EtOAc (2x30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2x20
- 10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя градиентом от 5% до 60% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (0,080 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 286,4 (M+H).
- 15 Следующие соединения в таблице 25 получали по существу так, как описано для 2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-пиридил]уксусной кислоты, и регулируя время реакции для определения завершения реакции.

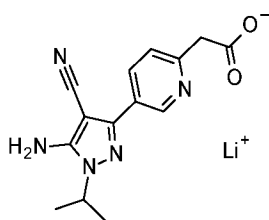
Таблица 25

№ способа	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z
-----------	---------------------	-----------	------------

получения			(M+H)
322	2-[5-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-пиридил]уксусная кислота		286,1
323	2-[5-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиримидин-2-ил]уксусная кислота		287,1

Способ получения 324

2-[5-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетат лития

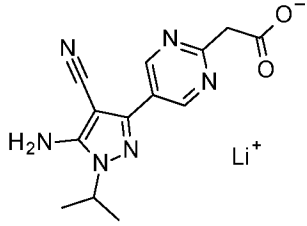
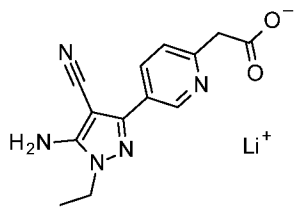


- 5 К метил-2-[5-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетату (2,40 г, 8,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли LiOH (0,17 г, 7,20 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь H₂O (20 мл), затем промывали EtOAc (3x50 мл). Концентрировали водный слой при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, 65%) в виде желтого
- 10 твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 286,1 (M+H).

Следующие соединения в таблице 26 получали по существу так, как описано для 2-[5-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетата лития, и регулируя время реакции для определения завершения реакции.

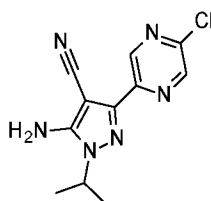
Таблица 26

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
---------------------	---------------------	-----------	------------------------

325	2-[5-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиримидин-2-ил]ацетат лития		287,1
326	2-[5-(5-Амино-4-циано-1-этилпиразол-3-ил)-2-пиридил]ацетат лития		272,0

Способ получения 327

5-Амино-3-(5-хлорпиразин-2-ил)-1-изопропилпиразол-4-карбонитрил



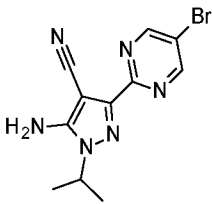
5 К перемешиваемому раствору 5-хлорпиразин-2-карбальдегида (0,30 г, 2,11 ммоль) и гидрохлорида изопропилгидразина (0,26 г, 2,32 ммоль) в ДМФА (4 мл) по частям добавляли DIPEA (0,30 г, 2,32 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 80 °С, затем охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь по частям добавляли раствор N-бромсукцинимид (0,41 г, 2,32 ммоль) в ДМФА (4 мл) в течение 5 минут. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре.

Одновременно к перемешиваемому раствору малонитрила (0,15 г, 2,32 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли этоксид натрия (0,39 г, 5,80 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре.

15 Ко второй смеси при 0 °С в атмосфере N₂ по каплям добавляли первую смесь в течение 30 минут. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 80 °С. Разбавляли смесь EtOAc и промывали H₂O. Концентрировали органический слой под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 3:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г, 47%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 300 МГц) δ (м.д.) 8,88 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 6,80 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 1,37 (д, 6H).

Следующие соединения в таблице 27 получали по существу так, как описано для 5-амино-3-(5-хлорпирозин-2-ил)-1-изопропилпирозол-4-карбонитрила, и регулируя время реакции для определения завершения реакции.

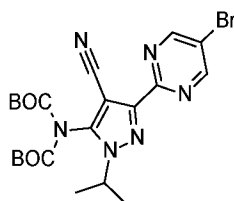
Таблица 27

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
328	5-Амино-3-(5-бромпиримидин-2-ил)-1-изопропилпирозол-4-карбонитрил		307,1 309,1

5

Способ получения 329

трет-Бутил-N-[5-(5-бромпиримидин-2-ил)-4-циано-2-изопропилпирозол-3-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамат



10

Смесь 5-амино-3-(5-бромпиримидин-2-ил)-1-изопропилпирозол-4-карбонитрила (0,35 г, 1,14 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,50 г, 2,28 ммоль) и DMAP (0,029 г, 0,23 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре.

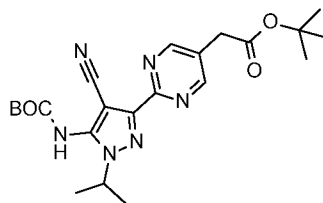
Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10:1 до 1:1 ПЭ:EtOAc, с получением указанного в

15

заголовке соединения (0,40 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 507,0, 509,1 (M+H).

Способ получения 330

трет-Бутил-2-[2-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпирозол-3-ил]пиримидин-5-ил]ацетат



Раствор *трет*-бутил-N-[5-(5-бромпиридин-2-ил)-4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил]-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (0,39 г, 0,77 ммоль), *трет*-бутил-2-(бромцинкио)ацетата (0,40 г, 1,54 ммоль) и $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (0,079 г, 0,15 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение 4 часов при 80 °С в атмосфере N_2 и оставляли остывать до комнатной температуры. Концентрировали раствор при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением неочищенного продукта. Полученный продукт дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 30% до 50% ACN в H_2O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (0,24 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 443,2 ($M+H$).

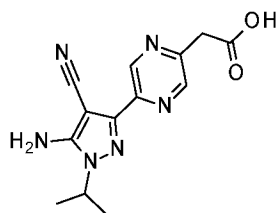
Следующие соединения в таблице 28 получали по существу так, как описано для *трет*-бутил-2-[2-[5-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]пиридин-5-ил]ацетата, и регулируя время реакции для определения завершения реакции.

Таблица 28

№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z ($M+H$)
331	<i>трет</i> -Бутил-2-[5-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пирозин-2-ил]ацетат		343,3

Способ получения 332

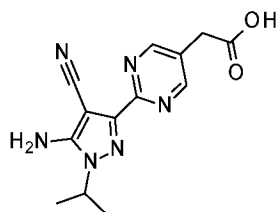
2-[5-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пирозин-2-ил]уксусная кислота



К *трет*-бутил-2-[5-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиразин-2-ил]ацетату (0,26 г, 0,76 ммоль) добавляли ТФК (10 мл). Перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением
 5 указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,20 г, 91%), которое использовали без дополнительной очистки.

Способ получения 333

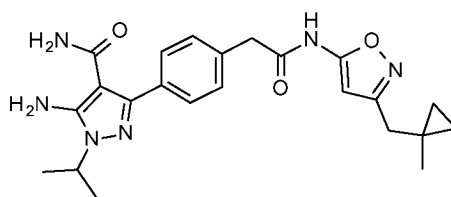
2-[2-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота



К *трет*-бутил-2-[2-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]пиримидин-5-ил]ацетату (0,22 г, 0,50 ммоль) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Доводили реакционную смесь до pH 6 насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические
 15 экстракты концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 30% до 40% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (0,075 г, 53%) в виде желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 287,1 (M+H).

Пример 1

5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-((1-метилциклопропил)метил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

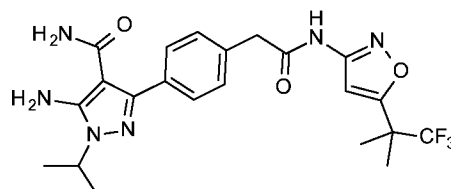


3-[(1-Метилциклопропил)метил]изоксазол-5-амин (62 мг, 0,407 ммоль) и 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусную кислоту (0,10 г, 0,331 ммоль) объединяли в EtOAc (0,38 мл), пиридине (0,64 мл) и ACN (0,64 мл).

- 5 Перемешивали смесь в течение 5 минут и наблюдали образование мутной суспензии. Охлаждали смесь до -20 °С и по каплям добавляли ТЗР® (0,58 мл, 0,99 ммоль, 50% в ДМФА). Перемешивали раствор при -20 °С в течение 45 минут. Разбавляли смесь H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток
- 10 хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10% до 100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 19%). ИЭР/МС (m/z) 437,2 (M+H).

Пример 2

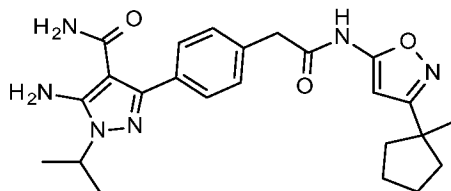
5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



- 15 5-(2,2,2-Трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-амин (0,394 г, 2,03 ммоль) и 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусную кислоту (0,500 г, 1,65 ммоль) объединяли в ACN (20 мл), EtOAc (16 мл) и пиридине (2 мл). Перемешивали смесь в течение 2 минут до образования прозрачного и бесцветного раствора. Охлаждали
- 20 полученный раствор до -20 °С и по каплям добавляли ТЗР® (1,89 мл, 3,23 ммоль, 50% в ДМФА). Перемешивали раствор при -20 °С в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь H₂O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали
- 25 остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гексанах, затем от 0% до 10% MeOH (с 0,1% NH₄OH) в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,363 г, 46%). ИЭР/МС (m/z) 478,8 (M+H).

Пример 3

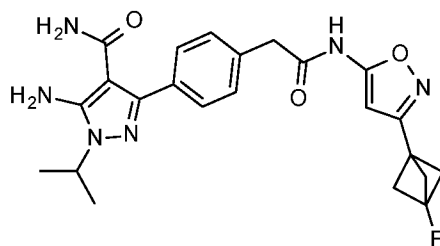
5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(1-метилциклопентил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



5 К смеси 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоты (20 мг, 0,066 ммоль), 3-(1-метилциклопентил)изоксазол-5-амина (11 мг, 0,066 ммоль) и гексафторфосфата [[(E)-(1-циано-2-этоксид-2-оксоэтилиден)амино]оксиморфолинометилен]диметиламмония (34 мг, 0,079 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (0,034 мл, 0,195 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной
10 температуре в течение 6 часов. Разбавляли смесь H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (3,4 мг, 11%). ИЭР/МС (m/z)
15 451,2 (M+H).

Пример 4

5-Амино-3-(4-(2-((3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид

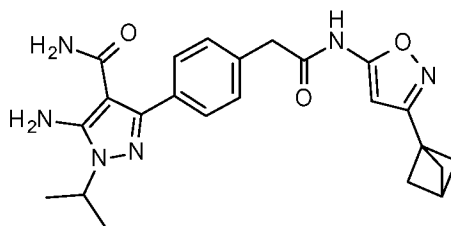


20 Объединяли 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусную кислоту (0,100 г, 0,331 ммоль), 3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин (61 мг, 0,363 ммоль), ТЗР® (0,28 мл, 0,470 ммоль, 50% в EtOAc) и DIPEA (0,17 мл, 0,976 ммоль) в ДХМ (5 мл) в закрытой пробирке и перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Концентрировали смесь при пониженном
25 давлении и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя

градиентом от 20% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 453,1 (M+H).

Пример 5

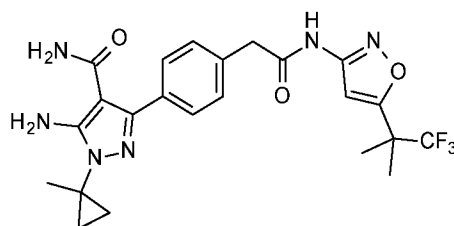
- 5 5-Амино-3-(4-[[3-[бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил]фенил)-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид



- Объединяли 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусную кислоту (0,100 г, 0,331 ммоль), 3-[бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-амин (60 мг, 0,400 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,976 ммоль) в ДХМ (10 мл). Добавляли ТЗР[®] (0,30 мл, 0,504 ммоль, 50% в EtOAc) и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Концентрировали раствор при пониженном давлении и снова растворяли в ACN (5 мл). Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 20% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 435,3 (M+H).

Пример 6

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

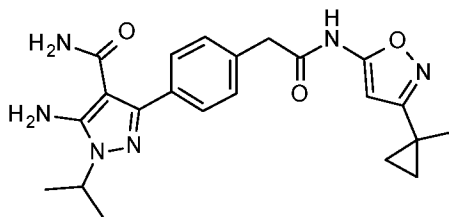


- К перемешиваемой смеси 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоты (70 мг, 0,223 ммоль) и NMI (55 мг, 0,670 ммоль) в ACN (5 мл) по частям добавляли 5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-амин (65 мг, 0,335 ммоль) и TCFH (94 мг, 0,335 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 2 часов при 50 °C в атмосфере N₂. Охлаждали смесь до

комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ, элюируя 100% EtOAc, и дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 40% до 50% ACN в H₂O, с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 491,2 (M+H).

Пример 7

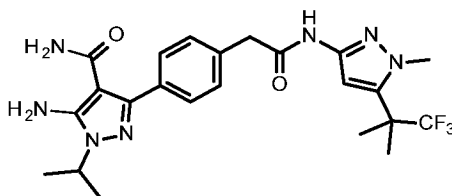
5-Амино-1-изопропил-3-[4-([3-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил)фенил]пиразол-4-карбоксамид



К перемешиваемой смеси 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоты (0,300 г, 0,992 ммоль) и 3-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-5-амин (0,151 г, 1,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) по частям добавляли DIPEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) и ТЗР® (0,71 мл, 1,19 ммоль, 50% в EtOAc) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂ и концентрировали досуха. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 30% до 40% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 423,3 (M+H).

Пример 8

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



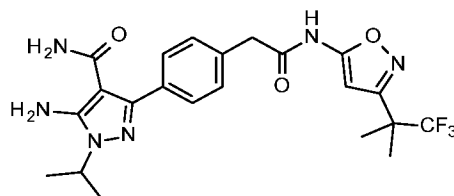
Раствор 1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-амин (35 мг, 0,169 ммоль), 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоты (56 мг, 0,185 ммоль), НАТУ (96 мг, 0,252 ммоль) и DIPEA (0,088 мл, 0,505 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂.

Очищали смесь обращенно-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя градиентом от 50% до 70% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 492,3 (M+H).

5

Пример 9

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

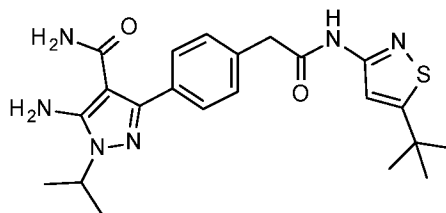


Раствор 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной
 10 кислоты (0,150 г, 0,496 ммоль), 3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-амин
 (0,106 г, 0,546 ммоль), DIPEA (0,35 мл, 2,01 ммоль) и ТЗР® (0,59 мл, 0,991 ммоль, 50% в
 EtOAc) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в
 атмосфере N₂. Концентрировали смесь и очищали остаток обращенно-фазовой
 хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя градиентом от 30% до 50% ACN в
 15 H₂O (0,1% муравьиной кислоты). Полученный продукт дополнительно очищали обращенно-
 фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка (Phenomenex Gemini C6-Phenyl), элюируя
 градиентом от 37% до 45% ACN в H₂O (0,05% муравьиной кислоты), с получением
 указанного в заголовке соединения (81 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС
 (m/z) 479,3 (M+H).

20

Пример 10

5-Амино-3-(4-(2-((5-(*трет*-бутил)изотиазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-
 пиразол-4-карбоксамид

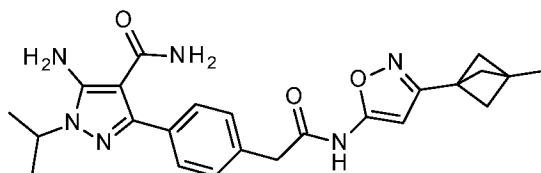


5-*трет*-Бутилизоthiazол-3-амин (47 мг, 0,301 ммоль)) и 2-[4-(5-амино-4-карбамоил-1-
 25 изопропилпиразол-3-ил)фенил]уксусную кислоту (60 мг, 0,198 ммоль) объединяли в ACN
 (1,05 мл), EtOAc (0,65 мл) и пиридине (0,31 мл). Перемешивали смесь в течение 2 минут до

образования прозрачного и бесцветного раствора. Охлаждали раствор до -20 °С и по каплям добавляли ТЗР® (0,26 мл, 0,437 ммоль, 50% в EtOAc). Перемешивали раствор при -20 °С в течение 30 минут. Разбавляли реакционную смесь H₂O (8 мл) и экстрагировали ДХМ (2x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гексанах, затем от 0% до 20% MeOH (с 1% NH₄OH) в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 24%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 441,2 (M+H).

Пример 11

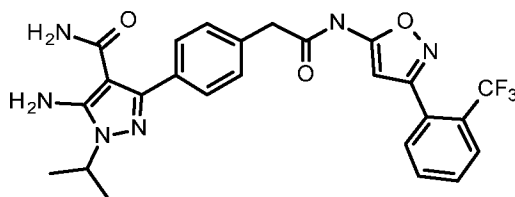
10 5-Амино-1-изопропил-3-(4-[[[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил]фенил)пиразол-4-карбоксамид



К перемешиваемой смеси 2-(4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусной кислоты (0,300 г, 0,992 ммоль) и 3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-амина (0,163 г, 0,993 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DIPEA (0,52 мл, 2,99 ммоль) и ТЗР® (0,89 мл, 1,50 ммоль, 50% в EtOAc) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 50 °С в атмосфере N₂ в закрытой пробирке. Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 30% до 40% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 449,2 (M+H).

Пример 12

5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



2-(4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)уксусную кислоту (75 мг, 0,248 ммоль) и 3-[2-(трифторметил)фенил]изоксазол-5-амин (53 мг, 0,232 ммоль) в EtOAc (0,14 мл) и ACN (0,14 мл) обрабатывали пиридином (0,14 мл) и ТЗР® (0,28 мл, 0,470 ммоль, 50% в EtOAc). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 20 минут в атмосфере N₂, затем разделяли между H₂O и EtOAc. Концентрировали органический слой и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом от 5% до 95% ACN в H₂O (0,2% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг, 3,4%). ИЭР/МС (m/z) 513,1 (M+H).

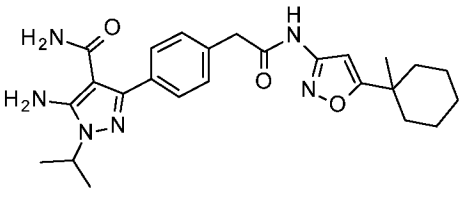
Следующие соединения в таблице 29 получали по существу так, как описано для 5-амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(2-(трифторметил)фенил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида, используя соответствующий амин и карбоновую кислоту со связующим реагентом в количестве около 1-6 эквивалентов, основанием в количестве около 1-4 эквивалентов и растворителем в количестве около 0,3-20 мл, регулируя время реакции для определения завершения реакции, и используя условия очистки в соответствии с конкретными обстоятельствами. Температура реакции может составлять от -20 °С до 50 °С, ТЗР® можно добавлять в 50% EtOAc, 50% ДМФА, а TCFH можно добавлять по частям.

*Связующие реагенты: 1 ТЗР®, 2 TCFH, 3 VTFFH, 4 COMU®, 5 TBTU, 6 TFFH, 7 HATU, 8 EDCI/HOBT

Основания: а NMI, b пиридин, с DIPEA

Растворители: I EtOAc, II ACN, III ДМФА, IV ДХМ, V ТГФ

Таблица 29

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
13	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((5-(1-метилциклогексил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		465	3, а, II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
14	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2-хлорфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		479,2	1, b, II
15	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2-фторпропан-2-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		429,1	2, a, III
16	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		558,3	2, a, III
17	5-Амино-3-(4-(2-((3-циклогексилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-фторфенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		469,2	4, c, III

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
18	5-Амино-3-(4-(2-((3-циклогекселизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		450,8	2, а, III
19	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		447,2	3, а, I и II
20	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		447,2	3, а, I и II
21	5-Амино-3-(4-(2-((3,5-бис(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		513,7	2, а, III
22	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((4-изопропил-3-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		488,2	6, а, I и II
23	5-Амино-3-(4-(2-((4-(диметилфосфорил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		454,2	5, с, IV

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
24	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(спиро[3.3]гептан-2-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,2	2, а, I и II
25	5-Амино-3-(4-(2-((5-(4-хлор-2-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		514,2	2, а, I и II
26	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((4-(пентафтор-λ 6-сульфанил)фенил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		504,2	5, с, IV
27	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(спиро[2.3]гексан-5-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		449,2	2, а, I и II
28	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(2-метилциклопропил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		423,8	2, а, III
29	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(2-метоксифенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		475,2	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
30	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		497,1	2, а, III
31	5-Амино-3-(4-(2-((5-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,2	2, а, III
32	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		529,2	2, а, I и II
33	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((5-неопентилизоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		439,3	3, а, I и II
34	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		559,2	6, а, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
35	5-Амино-3-(4-(2-((5-(циклопентилметил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		451,2	6, а, III
36	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		485,2	2, а, III
37	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(1-метилциклогексил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		465,2	2, а, III
38	5-Амино-3-(4-(2-((3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		462,8	2, а, III
39	5-Амино-3-(4-(2-((5-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		462,2	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
40	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((5-метил-4-фенилтиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		474,8	2, а, III
41	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)изоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		452,8	2, а, III
42	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((5-неопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		455,8	2, а, III
43	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		488,2	5, с, IV
44	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((1,1,3,3-тетраметил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		474,2	5, с, IV
45	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(п-толил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		459,2	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
46	5-Амино-3-(4-(2-((2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид		418,2	5, c, IV
47	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(4-метоксифенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		474,2	1, b, I и II
48	5-Амино-3-(4-(2-((4-циклопропил-3-метилфенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид		432,2	5, c, IV
49	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(2-(трифторметил)спиро[3.3]гептан-2-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		531,2	2, a, I и II
50	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(пентафтор-λ ⁶ -сульфанил)фенил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		503,2	5, c, IV
51	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид		463,2	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)	*
52	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((5-(3-(трифторметил)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		530,2	2, а, I и II
53	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-изопропил-4-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		488,2	5, с, IV
54	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2,2-дифторциклопропил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		453,2	5, с, IV
55	5-Амино-3-(4-(2-((5-циклопропилизоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		409,2	1, b, I и II
56	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2,4-диметилфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		473,2	1, b, I и II
57	5-Амино-3-(4-(2-((3-(4-хлорфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		479,1	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
58	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(о-толил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		459,2	1, b, I и II
59	5-Амино-3-(4-(2-((3-(3-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,2	1, b, I и II
60	5-Амино-3-(4-(2-((3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-илметил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		477,2	1, b, I и II
61	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((5-фенилизоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		445,1	1, b, I и II
62	5-Амино-3-(4-(2-((3-(4-(дифторметокси)фенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		511,1	1, b, I и II
63	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(2-(метилсульфонил)пропан-2-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		489,2	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)	*
64	5-Амино-3-(4-(2-((3-(4-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,1	1, b, I и II
65	5-Амино-3-(4-(2-((5-циклогептил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		464,1	1, b, I и II
66	5-Амино-3-(4-(2-((5-(2,4-дифторфенил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		481,1	1, b, I и II
67	5-Амино-3-(4-(2-((5-(3-хлорфенил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		479,1	4, c, III
68	5-Амино-3-(4-(2-((5-циклобутилизоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		423,2	1, b, I и II
69	5-Амино-3-(4-(2-((5-(3-фторфенил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,1	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)	*
70	5-Амино-1-изопропил-3-(3-метил-4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		493,2	1, b, I и II
71	5-Амино-3-(4-(2-((1-(трет-бутил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		438,2	1, b, I и II
72	5-Амино-3-(4-(2-((5-(2-фторфенил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,1	1, b, I и II
73	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(3-метоксифенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		475,1	1, b, I и II
74	5-Амино-3-(4-(2-((3-(3-бромфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		525,1	1, b, I и II
75	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		453,2	1, b, I и II

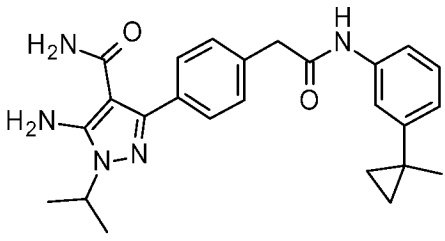
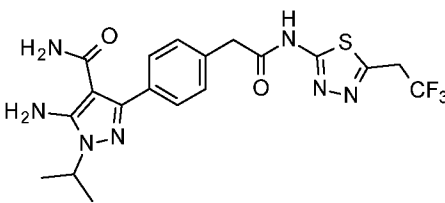
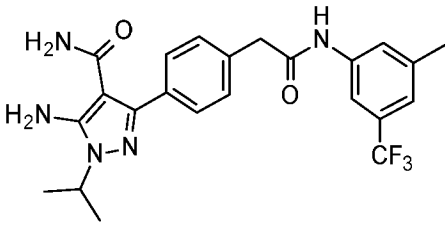
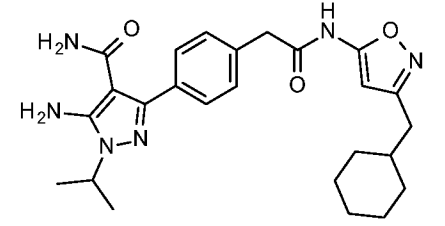
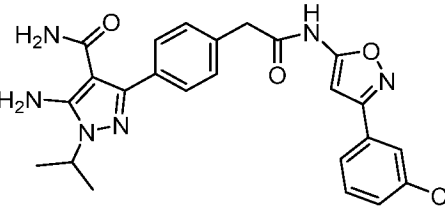
№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)	*
76	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(2,4,6-трифторфенил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		499,1	1, b, I и II
77	5-Амино-3-(4-(2-((3-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		449,2	1, b, I и II
78	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(тетрагидрофуран-3-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		438,8	1, b, I и II
79	5-Амино-3-(4-(2-((3-циклобутилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		423,1	1, b, I и II
80	5-Амино-3-(4-(2-((3-циклопропилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		408,5	1, b, I и II
81	5-Амино-3-(4-(2-((3-циклопропилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		396,8	1, b, I и II

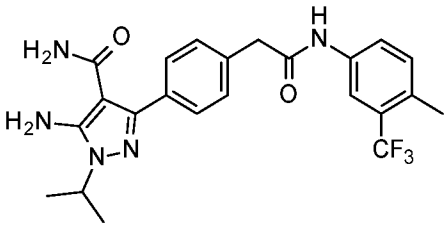
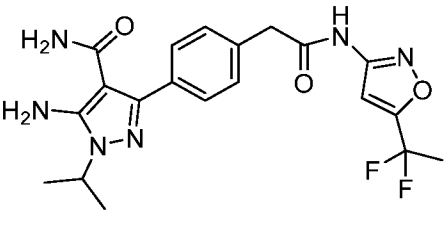
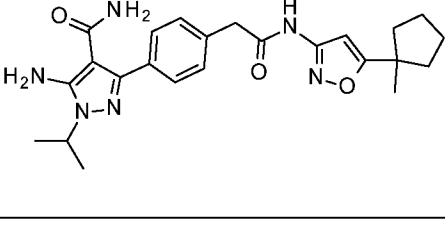
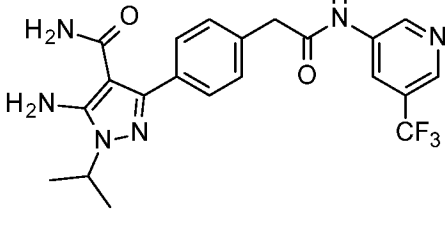
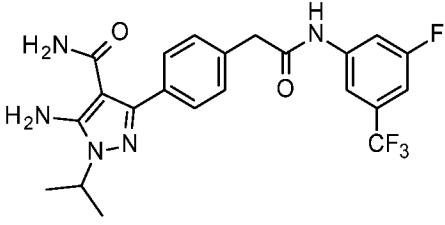
№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)	*
82	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-((1-(трифторметил)циклопропил)метил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		491,2	1, b, I и II
83	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(трет-пентил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		438,8	1, b, I и II
84	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		531,2	1, c, III
85	5-Амино-3-(3-хлор-4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		513,1	1, b, I и II
86	5-Амино-3-(4-(2-((3-(циклопропилметил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		423,1	1, b, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)	*
87	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-фенилизоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		445,2	1, b, I и II
88	5-Амино-3-(4-(2-((3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		451,2	2, a, III
89	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(3-(трифторметил)фенил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		513,2	1, b, I и II
90	5-Амино-3-(4-(2-((5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		425,2	1, b, I и II
91	5-Амино-3-(4-(2-((3-((дифторметил)тио)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		459,2	5, c, IV
92	5-Амино-3-(4-(2-((5-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		514,2	2, a, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (М+Н)	*
93	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		512,2	2, а, I и II
94	5-Амино-3-(4-(2-((5-(2,3-дихлорбензил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		543,2	2, а, I и II
95	5-Амино-3-(4-(2-((3-(трет-бутил)изотиазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		441,2	1, b, I и II
96	5-Амино-3-(4-(2-((3,4-диэтилфенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		434,2	5, с, IV
97	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((4-(морфолинометил)-3-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		545,2	5, с, IV
98	5-Амино-3-(4-(2-((3-(трет-бутил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		434,2	5, с, IV

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
99	5-Амино-3-(4-(2-((3-этил-4-метилфенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		420,2	5, с, IV
100	5-Амино-3-(4-(2-((3-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		499,2	2, а, I и II
101	5-Амино-3-(4-(2-((4-этил-3-метилфенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		420,2	5, с, IV
102	5-Амино-3-(4-(2-((3-(3,3-дифторциклобутил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		459,2	2, а, I и II
103	5-Амино-3-(4-(2-((5-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		514,2	2, а, II и III

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
104	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-(1-метилциклопропил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		432,2	3, а, III
105	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		468,1	2, а, II
106	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((3-метил-5-(трифтометил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		460,2	2, а, III
107	5-Амино-3-(4-(2-((3-(циклогексилметил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид		465,2	2, а, II
108	5-Амино-3-(4-(2-((3-(3-хлорфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид		479,1	1, b, I

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
109	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		460,7	2, а, III
110	5-Амино-3-(4-(2-((5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		433,1	3, а, III
111	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		451,2	4, с, III
112	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((5-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		447,3	3, а, III
113	5-Амино-3-(4-(2-((3-фтор-5-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		464,7	2, а, III

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
114	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((5-изопропилизоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		410,8	2, а, I и II
115	5-Амино-3-(4-(2-((3-(1-циклопропилэтил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		437,2	2, а, II
116	5-Амино-3-(4-(2-((3-циклопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		437,1	6, а, II
117	5-Амино-3-(4-(2-((4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,7	2, а, III
118	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2,6-дифторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		481,1	2, а, I и II
119	5-Амино-3-(4-(2-((3-(4-бромфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		524,6	2, а, I и II

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
120	5-Амино-3-(4-(2-((3-(2,4-дифторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид		481,2	2, а, II
121	5-Амино-1-(пропан-2-ил)-3-[4-([3-(трифторметил)фенил]карбамоил)метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид		446,3	7, с, III
122	5-Амино-1-(пропан-2-ил)-3-[4-([3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид		478,2	7, с, III
123	5-Амино-1-(пропан-2-ил)-3-[4-([7-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-2-ил]карбамоил)метил]фенил]-1H-пиразол-4-карбоксамид		503,1	8, V
124	5-Амино-1- <i>трет</i> -бутил-3-[4-([5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил)метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		493,3	7, с, III

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
125	5-Амино-1-циклопентил-3-(4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		505,2	1, с, III
126	5-Амино-3-(4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		533,1	1, с, III
127	5-Амино-3-(4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)этил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		533,1	1, с, III
128	5-Амино-3-[3-фтор-4-((3-(трифторметил)фенил)карбамоил)метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		464,1	7, с, III
129	5-Амино-3-[3-фтор-4-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил)карбамоил)метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-		497,3	1, с, III

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
	карбоксамид			
130	5-Амино-3-(3-фтор-4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)этил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		496,2	1, с, 125
131	5-Амино-3-[3-фтор-4-(((1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил)карбамоил)метил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		510,3	7, с, III
132	5-Амино-3-[3-фтор-4-(((3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил)метил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		497,3	1, с, IV
133	5-Амино-3-(3-фтор-4-(2-оксо-2-((7-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		521,2	8, V
134	5-Амино-1-циклопентил-3-(4-(2-оксо-2-((5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		504,2	1, с, III

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
135	5-Амино-1-циклопентил-3-(4-(2-(1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-иламино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		518,3	7, с, III
136	5-Амино-1-циклопентил-3-[4-((3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил)метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		505,2	1, с, III
137	5-Амино-1-циклопентил-3-(4-(2-оксо-2-((7-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)амино)этил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		529,3	8, V
138	5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-((5-(1-метилциклопропил)изоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		423,3	1, с, III
139	5-Амино-3-(3-фтор-4-[[5-(фенил-1Н-пиразол-3-ил)карбамоил]метил]фенил)-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		462,2	1, с, III

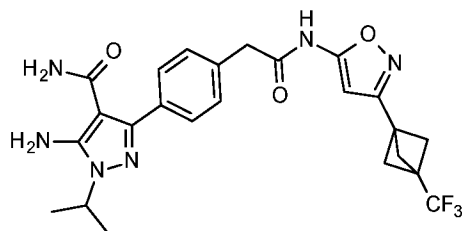
№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
140	5-Амино-3-(3-фтор-4- [[1-метил-5- фенилпиразол-3- ил]карбамоил]метил)фе нил)-1- изопропилпиразол-4- карбоксамид		476,2	7, с, III
141	5-Амино-3-[2-хлор-4- ([5-(1,1,1-трифтор-2- метилпропан-2-ил)-1,2- оксазол-3- ил]карбамоил]метил)фе нил]-1- изопропилпиразол-4- карбоксамид		513,3	1, с, III
142	5-Амино-3-(4-(2-((3-(3- хлорпиридин-2- ил)изоксазол-5- ил)амино)-2- оксоэтил)фенил)-1- изопропил-1Н-пиразол- 4-карбоксамид		480,2	1, с, IV
143	5-Амино-1-изопропил- 3-[4-([3-(2- метилпиридин-3-ил)- 1,2-оксазол-5- ил]карбамоил]метил)фе нил]пиразол-4- карбоксамид		230,6 (M+2H) / 2	1, с, IV
144	5-Амино-1-изопропил- 3-[4-([3-(4- метилпиридин-3-ил)- 1,2-оксазол-5- ил]карбамоил] метил)фенил]пиразол- 4-карбоксамид		460,1	1, с, IV
145	5-Амино-3-[4-([3-(2,4- дихлорфенил)-1,2- оксазол-5- ил]карбамоил]метил)-3- фторфенил]-1- изопропилпиразол-4-		531,1	1, с, IV

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
	карбоксамид			
146	5-Амино-3-(4-[[3-[3-цианобикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил]фенил)-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		460,2	1, с, IV
147	5-Амино-3-[3-фтор-4-[[3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		521,2	1, с, IV
148	5-Амино-3-(3-фтор-4-[[3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил]фенил)-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		467,3	1, с, IV
149	5-Амино-1-изопропил-3-[4-([5-(пиридин-3-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		446,2	1, с, IV
150	5-Амино-1-изопропил-3-[4-([5-(пиридин-4-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		446,3	1, с, IV

№ при мер а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	*
151	5-Амино-3-[4-([3-(1-циано-1-метилэтил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		436,2	1, с, IV
152	5-Амино-1-изопропил-3-(4-[[3-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]метил]фенил)пиразол-4-карбоксамид		449,2	1, с, IV

Пример 153

5-Амино-1-изопропил-3-(4-(2-оксо-2-((3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

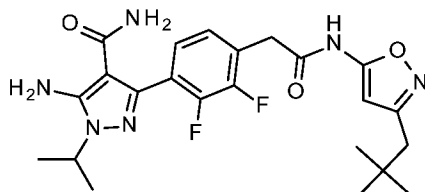


- 5 2-(4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)фенил)уксусную кислоту (196 мг, 0,65 ммоль) и 3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин (140,00 мг, 0,65 ммоль) объединяли в ДХМ. По каплям добавляли DIPEA (251,36 мг, 1,95 ммоль) и ТЗР® (536,32 мг, 0,84 ммоль, 50% мас. в EtOAc) при комнатной температуре и в атмосфере N₂ и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при
- 10 50 °C в закрытой пробирке. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (120 мг). Полученный материал растирали с гексанами (3 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали

гексанами (3x3 мл) с получением указанного в заголовке продукта (85,1 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 503,2 ($M+H$).

Пример 154

5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксаимид

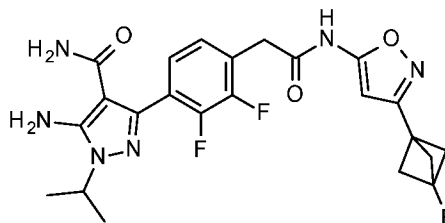


К *трет*-бутил-N-[4-карбамоил-5-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамату (45 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (0,55 мл) добавляли ТФК (0,23 мл, 3,12 ммоль) при комнатной температуре.

- 10 Перемешивали смесь в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении, доводили рН остатка до щелочного значения с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Промывали органический экстракт насыщенным солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 1% до 10% MeOH в
- 15 ДХМ, с получением белого твердого вещества. Растирали полученное твердое вещество в $i\text{Pr}_2\text{O}$ при комнатной температуре, фильтровали, промывали $i\text{Pr}_2\text{O}$ и сушили под вакуумом при 80 °C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 475 ($M+H$).

Пример 155

- 20 5-Амино-3-(2,3-дифтор-4-(2-((3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксаимид



- К *трет*-бутил (4-карбамоил-3-(2,3-дифтор-4-(2-((3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)карбамату
- 25 (30 мг, 0,051 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,39 мл, 5,10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Гасили реакционную

смесь холодным насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали водный слой EtOAc . Промывали органический экстракт насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный материал хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 10% до 100% EtOAc в гептане, с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 40%). ИЭР/МС (m/z) 489,4 ($M+H$).

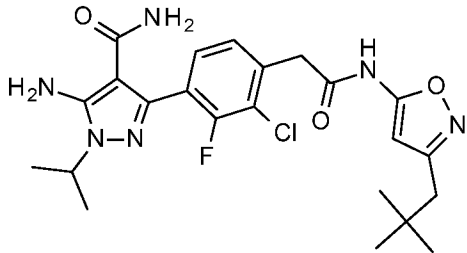
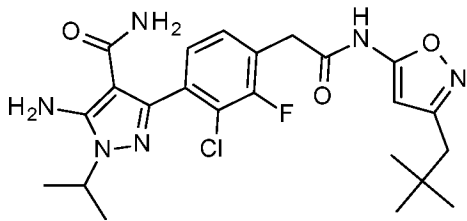
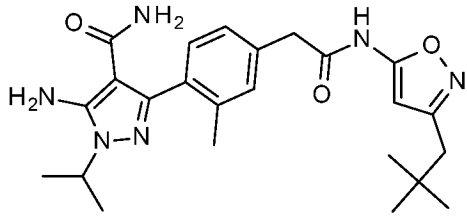
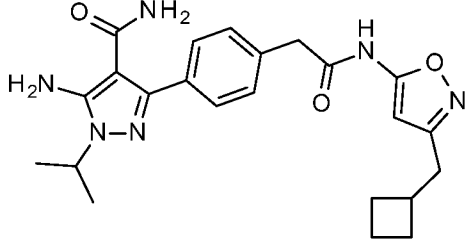
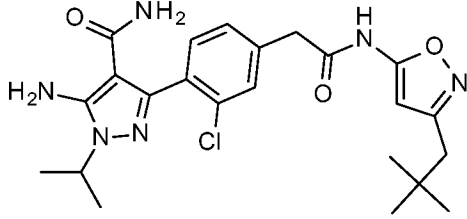
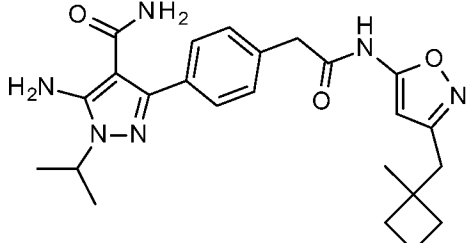
Следующие соединения в таблице 30 получали по существу так, как описано для 5-амино-3-(2,3-дифтор-4-(2-((3-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамида, регулируя время реакции для определения завершения реакции, используя соответствующие условия хроматографии для очистки и/или растирая в соответствующем растворителе, при необходимости. В реакционную смесь можно по каплям добавлять ТФК. Вместо ТГФ можно использовать ДХМ, если это необходимо для обеспечения растворимости.

Таблица 30

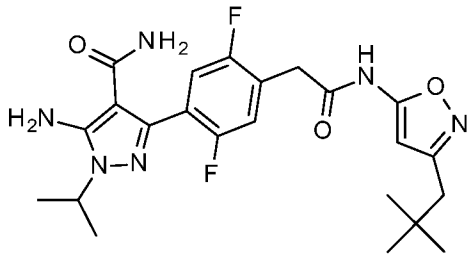
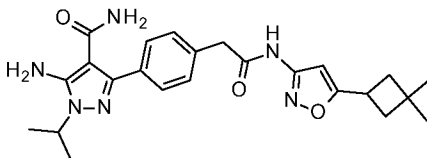
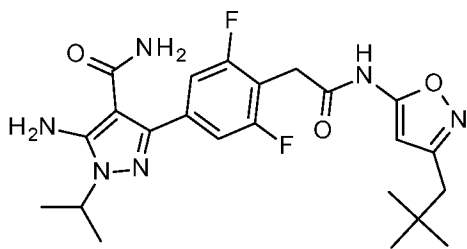
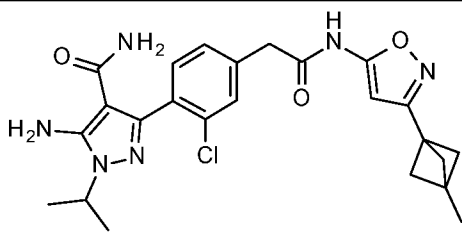
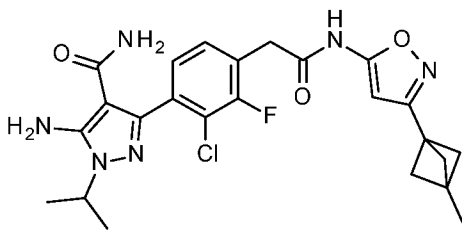
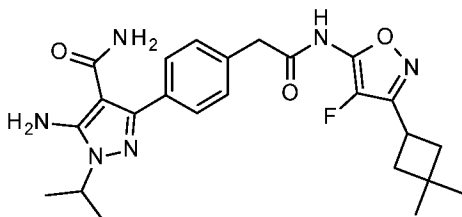
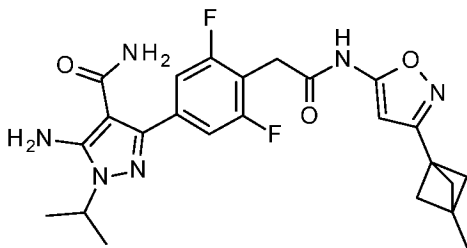
№ способа получения	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z ($M+H$)
156	5-Амино-3-(2,3-дифтор-4-(2-оксо-2-((3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамида		539,4
157	5-Амино-3-[3-хлор-4-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида		547,1

158	5-Амино-3-[4-[2-[[3-[2,4-дихлор-5-[(диметиламино)метил]фенил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		570,8
159	5-Амино-1-(азетидин-3-ил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		452,2
160	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклопропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		437
161	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[(3-спиро[2.2]пентан-2-илизоксазол-5-ил)амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		435,1
162	5-Амино-3-[4-[2-[[3-[(2,2-дифторциклопропил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		459
163	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3,3-дифторциклопентил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		473
164	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[(3-спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-5-ил)амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		449,3

165	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[(5-спиро[2.3]гексан-2-илизоксазол-3-ил)амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		449
166	5-Амино-3-[4-[2-[[5-(2,2-диметилциклобутил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		451,1
167	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		451,1
168	5-Амино-1-изопропил-3-[3-метокси-4-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		481
169	5-Амино-3-[3,5-дифтор-4-[2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		515,4
170	5-Амино-3-[2-(гидроксиметил)-4-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		481
171	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-метоксифенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		543,2
172	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		457,2

173	5-Амино-3-[3-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		491,1
174	5-Амино-3-[2-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-фторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		491,1
175	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-метилфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		453,1
176	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(циклобутилметил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		437
177	5-Амино-3-[2-хлор-4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		473
178	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-[[3-[(1-метилциклобутил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		451,2

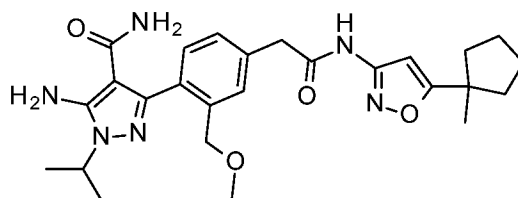
179	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3,3-дифтор-1-метил-циклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		473,1
180	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		469,2
181	5-Амино-3-[2-хлор-4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		485,1
182	5-Амино-3-[2-хлор-4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-фторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		503,1
183	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(1,1-дифтор-2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		475
184	5-Амино-3-[2-фтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		467
185	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,3-дифторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		487

186	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2,5-дифторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		475,1
187	5-Амино-3-[4-[2-[[5-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		451
188	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3,5-дифторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		475,1
189	5-Амино-3-[2-хлор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		483,1
190	5-Амино-3-[2-хлор-3-фтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		501
191	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)-4-фторизоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		469,1
192	5-Амино-3-[3,5-дифтор-4-[2-[[3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		485

193	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фторизоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		457,1
194	5-Амино-3-[4-[2-[[4-фтор-3-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		467
195	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[5-[1-(трифторметил)циклопропил]изоксазол-3-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		477,4

Пример 196

5-Амино-1-изопропил-3-[2-(метоксиметил)-4-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



- 5 К 2-[4-бром-3-(метоксиметил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]ацетамиду (0,130 г, 0,319 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (89 мг, 0,350 ммоль) и КОАс (95 мг, 0,968 ммоль). Дегазировали реакционную смесь с помощью Аг в течение 10 минут, добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (27 мг, 0,032 ммоль), перемешивали смесь при 50 °С в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5-амино-3-бром-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид (95 мг, 0,384 ммоль) в ТГФ (1,2 мл), затем К₃РО₄ (0,206 г, 0,970 ммоль) в Н₂О (1,2 мл). Дегазировали смесь с помощью Аг в течение 10 минут и добавляли XantPhos Pd G3 (95%, 16 мг, 0,016 ммоль). Нагревали смесь до 50 °С в течение 20 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через порошкообразный тальк. Разбавляли фильтрат смесью EtOAc/Н₂О и экстрагировали водный слой EtOAc (2х).
- 15 Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали

неочищенный материал хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 1% до 10% MeOH в ДХМ, затем второй хроматографией, элюируя градиентом от 90% до 100% EtOAc в ДХМ, и обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18Aq), элюируя градиентом от 0% до 100% ACN (0,1% HOAc) в H₂O, с получением указанного в заголовке соединения. Растворяли остаток в ДХМ и по каплям добавляли в пентан. Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 2 часов и фильтровали. Сушили твердое вещество под вакуумом при 38 °С в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 22%).

ИЭР/МС (m/z) 495 (M+H).

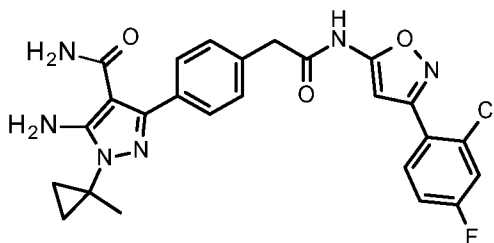
Следующие соединения в таблице 31 получали по существу так, как описано для 5-амино-1-изопропил-3-[2-(метоксиметил)-4-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, регулируя время реакции для определения завершения реакции и используя соответствующие условия хроматографии для очистки. Температура реакции может составлять около 50-55 °С.

Таблица 31

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
197	5-Амино-1-изопропил-3-[3-(метоксиметил)-4-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		495
198	5-Амино-3-[3-(гидроксиметил)-4-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		481

Пример 199

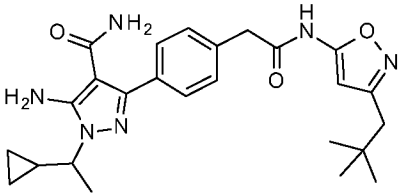
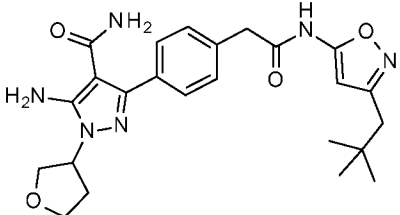
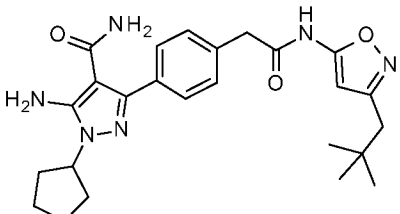
5-Амино-3-(4-(2-((3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(1-метилциклопропил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

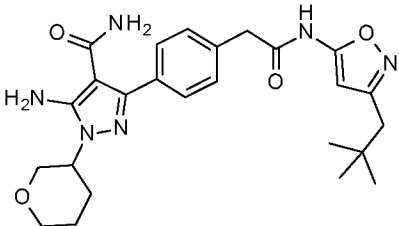
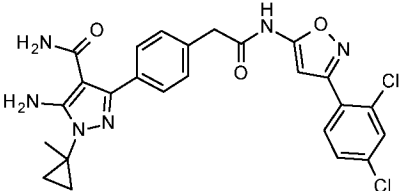
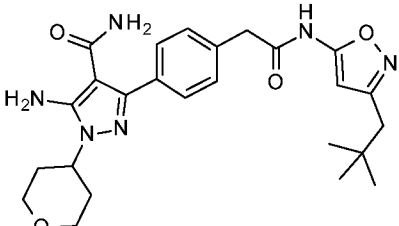
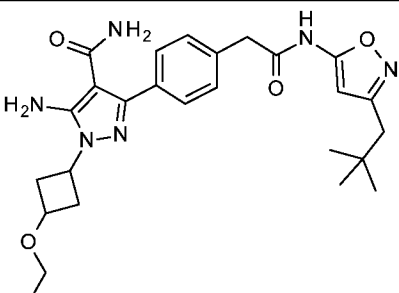
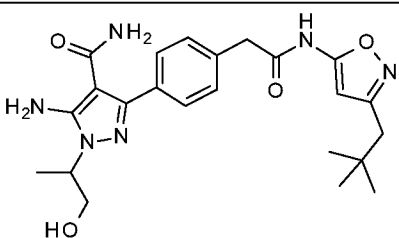
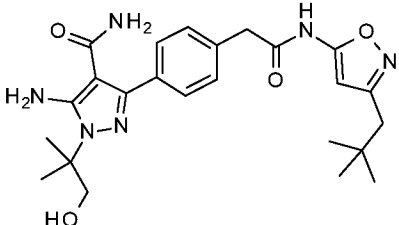
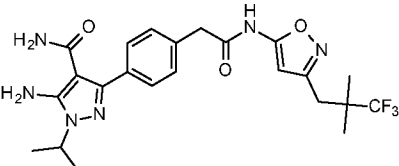


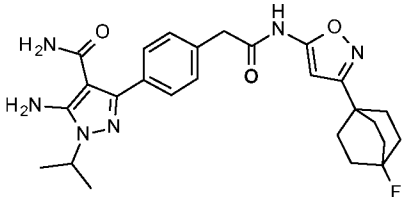
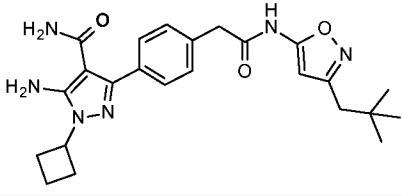
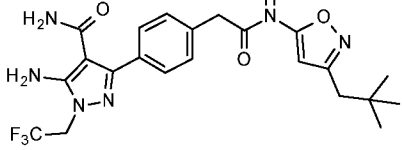
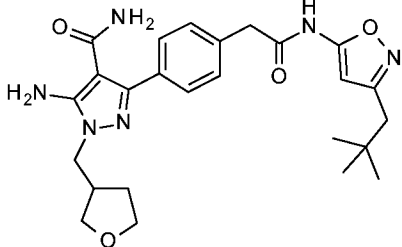
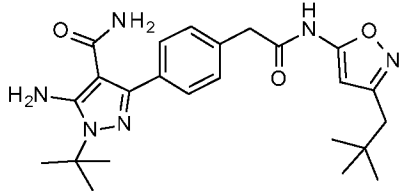
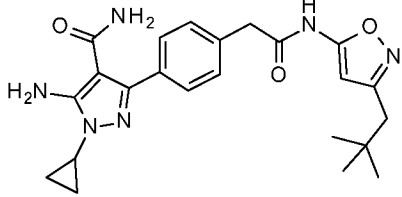
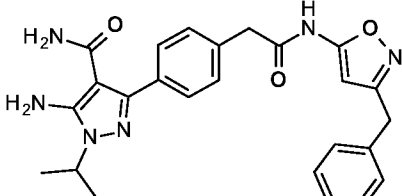
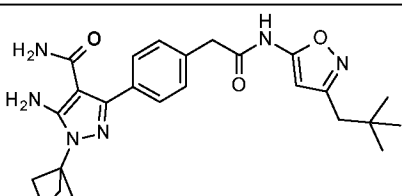
2-(4-(5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-N-(3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)ацетамид (66 мг, 0,134 ммоль) и катализатор Паркинса (69,2 мг, 0,161 ммоль) перемешивали в EtOH (1,0 мл) и H₂O (1,0 мл) при 60 °С в течение 4 часов, затем при 50 °С в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение ночи.

- 5 Экстрагировали реакционную смесь EtOAc и промывали H₂O (3х). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 100% EtOAc в гексанах, затем от 0% до 20% MeOH (с 1% NH₄OH) в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 51%). ИЭР/МС (m/z) 509,1
- 10 Следующие соединения в таблице 32 получали по существу так, как описано для 5-амино-3-(4-(2-((3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида, регулируя время реакции для определения завершения реакции и используя соответствующие условия хроматографии для очистки.

Таблица 32

№ приме ра	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
200	5-Амино-1-(1-циклопропилэтил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		465,2
201	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		467,2
202	5-Амино-1-циклопентил-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		465,2

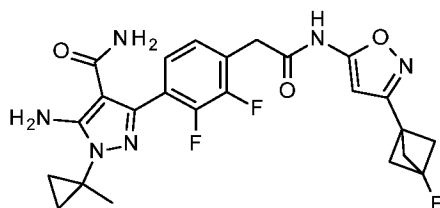
203	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		481,4
204	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		525,1
205	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		481,2
206	5-Амино-1-(3-этоксциклобутил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		495,2
207	5-Амино-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		455,2
208	5-Амино-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		469,2
209	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		492,2

210	5-Амино-3-(4-(2-((3-(4-фторбицикло[2.2.2]октан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		495,4
211	5-Амино-1-циклобутил-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		451,2
212	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		479,2
213	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		481,4
214	5-Амино-1-(трет-бутил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		453,2
215	5-Амино-1-циклопропил-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		437,2
216	5-Амино-3-[4-[2-[(3-бензилизоксазол-5-ил)амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		459,2
217	5-Амино-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		463,2

218	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3-бицикло[1.1.1]пентанилметил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		449,2
219	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		451,2
220	5-Амино-1-(3-гидроксипропил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид		455,2

Пример 221

5-Амино-3-[2,3-дифтор-4-[2-[[3-(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид

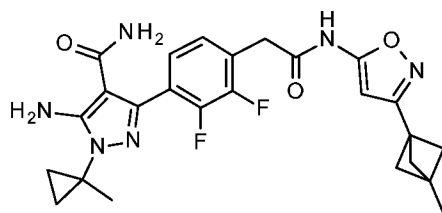


- 5 Объединяли 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]-N-(3-[3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид (60 мг, 0,124 ммоль), NaOH (25 мг, 0,625 ммоль) в EtOH:ДМСО (6 мл, 5:1) и H₂O₂ (0.38 мл, 3,72 ммоль, 30% в H₂O) и перемешивали в течение 1 часа при 50 °С. Оставляли раствор остывать до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл)
- 10 и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Сушили органические экстракты над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 73%). ИЭР/МС (m/z) 501,2 (M+H).

15

Пример 222

5-Амино-3-(2,3-дифтор-4-[[3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид

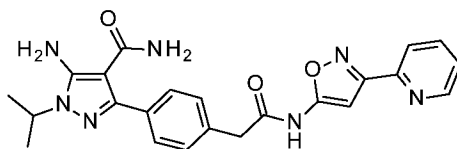


К раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-2,3-дифторфенил]-N-(3-[3-метилбисцикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)ацетамида (70 мг, 0,146 ммоль) и NaOH (29 мг, 0,725 ммоль) в EtOH (3 мл) и ДМСО (0,60 мл) добавляли H₂O₂ (0,22 мл, 2,15 ммоль, 30% в H₂O). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 50 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл) при 0 °С. Экстрагировали водный слой EtOAc (2x30 мл).

Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2x20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка C18), элюируя градиентом от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 497,3 (M+H).

Пример 223

5-Амино-1-изопропил-3-[4-([3-(пиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил)фенил]пиразол-4-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(пиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамида (60 мг, 0,140 ммоль) и NaOH (28 мг, 0,700 ммоль) в EtOH (1,5 мл), ДМСО (0,30 мл) и H₂O (0,60 мл) добавляли H₂O₂ (0,22 мл, 2,15 ммоль, 30% в H₂O) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 3 часов при 40 °С. Гасили реакцию насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (10 мл).

Экстрагировали смесь EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя градиентом от 10% до 30% ACN в H₂O (0,1% NH₃H₂O), с

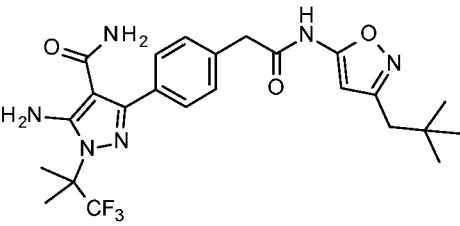
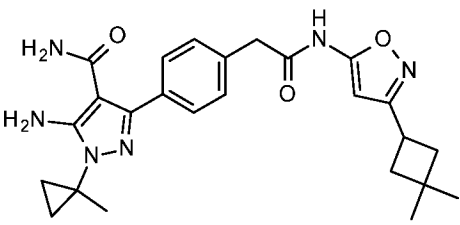
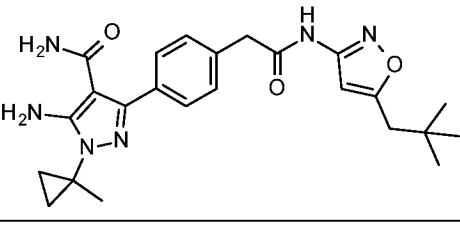
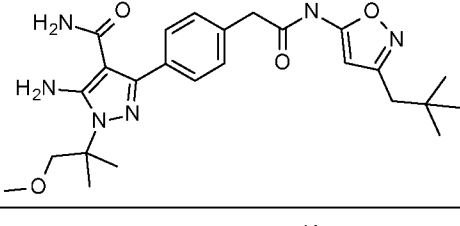
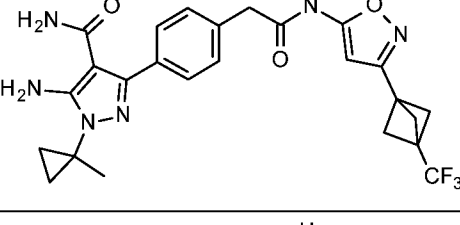
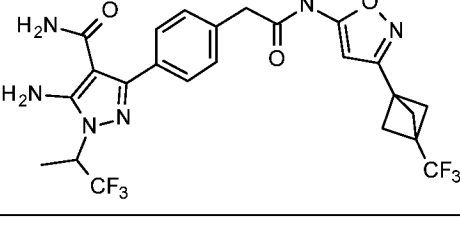
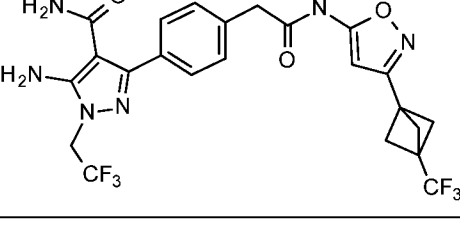
получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 446,2 ($M+H$).

Следующие соединения в таблице 33 получали по существу так, как описано для 5-амино-1-изопропил-3-[4-([3-(пиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-

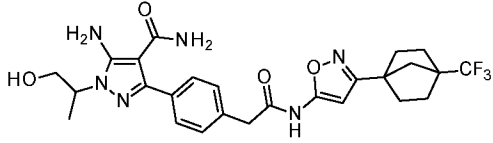
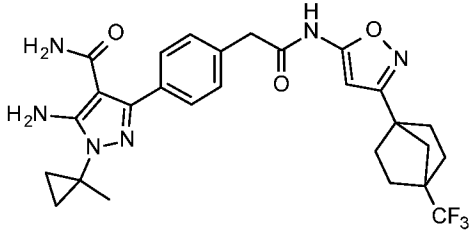
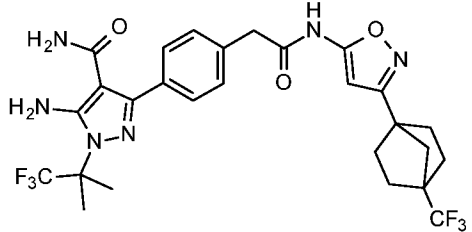
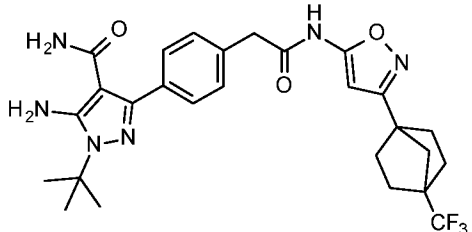
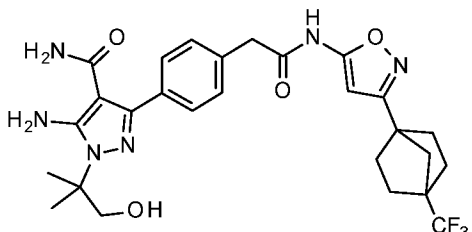
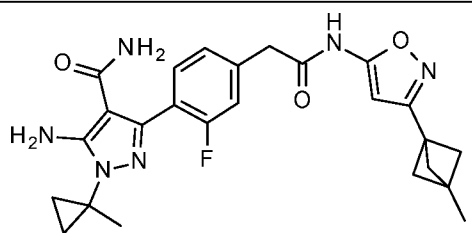
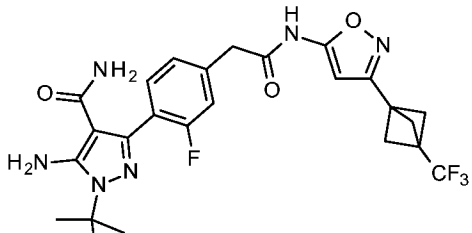
5 ил]карбамоил]метил)фенил]пиразол-4-карбоксамида, с 0,3 муравьиной кислоты, используя соответствующие реагенты, регулируя время для реакции для определения завершения реакции и используя соответствующие условия хроматографии для очистки. Образование соли зависит от условий очистки. H_2O_2 (около 15-30 экв.) можно добавлять по каплям или по частям, H_2O можно добавлять в случае необходимости, а температура может составлять от 10 примерно комнатной температуры до 50 °С.

Таблица 33

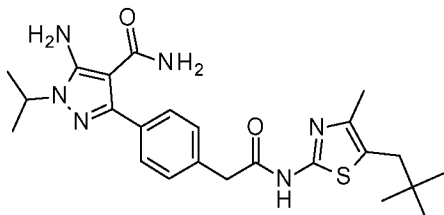
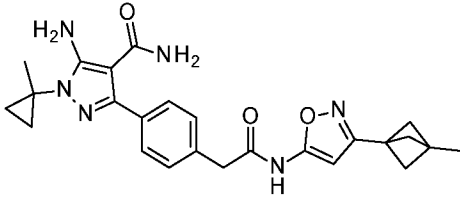
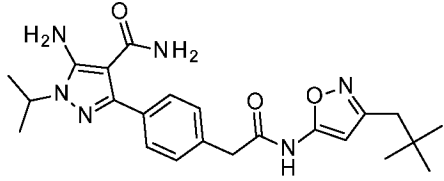
№ приме ра	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z ($M+H$)
224	5-Амино-1-изопропил-3-[4-([5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]метил)фенил]пиразол-4-карбоксамид		439,4
225	5-Амино-3-[4-([3-(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		514,1
226	5-Амино-3-[4-([5-(2,2-диметилпропил)-1,2-тиазол-3-ил]карбамоил]метил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		455,3
227	5-Амино-3-[4-([5-(2,2-диметилпропил)-1,3-тиазол-2-ил]карбамоил]метил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		455,4

228	5-Амино-3-[4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид		507,3
229	5-Амино-3-[4-([3-(3,3-диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		485,4 M+Na
230	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-(4-(2-((5-неопентилизоксазол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		451,4
231	5-Амино-3-[4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид		483,2
232	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-([3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		515,5
233	5-Амино-3-[4-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		557,2
234	5-Амино-3-(4-(2-оксо-2-((3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		543,3

235	5-Амино-1-циклобутил-3-[4- [[3-[3- (трифторметил)бицикло[1.1.1] пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5- ил]карбамоил)метил]фенил]пи- разол-4-карбоксамид		515,3
236	5-Амино-1-[1-гидроксипропан- 2-ил]-3-(4-[[3-[3- метилбицикло[1.1.1]пентан-1- ил]-1,2-оксазол-5- ил]карбамоил)метил]фенил)пи- разол-4-карбоксамид		465,2
237	5-Амино-1-(1-гидрокси-2- метилпропан-2-ил)-3-(4-[[3- [3-метилбицикло[1.1.1]пентан- 1-ил]-1,2-оксазол-5- ил]карбамоил)метил]фенил)пи- разол-4-карбоксамид		479,2
238	5-Амино-3-(4-[[3-[3- метилбицикло[1.1.1]пентан-1- ил]-1,2-оксазол-5- ил]карбамоил)метил]фенил)-1- (1,1,1-трифтор-2-метилпропан- 2-ил)пиразол-4-карбоксамид		517,3
239	5-Амино-1- <i>трет</i> -бутил-3-(4- [[3-[3- метилбицикло[1.1.1]пентан-1- ил]-1,2-оксазол-5- ил]карбамоил)метил]фенил)пи- разол-4-карбоксамид		463,3
240	5-Амино-3-[4-([3-(2-хлор-4- фторфенил)-1,2-оксазол-5- ил]карбамоил)метил]фенил]-1- (1-гидроксипропан-2- ил)пиразол-4-карбоксамид		513,1
241	5-Амино-3-[4-([3-(2-хлор-4- фторфенил)-1,2-оксазол-5- ил]карбамоил)метил]фенил]-1- (1-гидрокси-2-метилпропан-2- ил)пиразол-4-карбоксамид		527,2

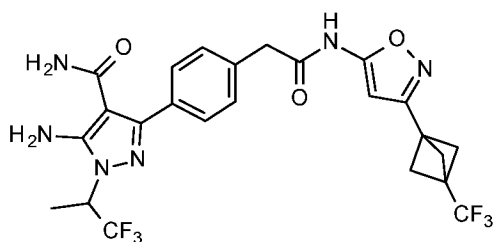
242	5-Амино-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-[4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пирозол-4-карбоксамид		547,3
243	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пирозол-4-карбоксамид		543,2
244	5-Амино-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-3-[4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пирозол-4-карбоксамид		599,1
245	5-Амино-1-трет-бутил-3-[4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пирозол-4-карбоксамид		545,0
246	5-Амино-1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-3-[4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пирозол-4-карбоксамид		561,1
247	5-Амино-3-(2-фтор-4-(2-((3-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид		479,1
248	5-Амино-3-(2-фтор-4-(2-оксо-2-((3-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид		533

249	5-Амино-3-[2,3-дифтор-4-[[3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		551,1
250	5-Амино-3-[2,3-дифтор-4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		579,2
251	5-Амино-3-(2-фтор-4-(2-оксо-2-((3-(4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)этил)фенил)-1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид		561,2
252	5-Амино-3-[2,3-дифтор-4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		567,3
253	5-Амино-3-[2,3-дифтор-4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		485,2
254	5-Амино-3-(4-(2-((3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		433,5

255	5-Амино-3-[4-([5-(2,2-диметилпропил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		491,4 M+Na
256	5-Амино-3-(4-[[3-[3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		461,2
257	5-Амино-3-[4-([3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		439,4

Пример 258

5-Амино-3-[4-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1



Пример 259

5-Амино-3-[4-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2

5-Амино-3-[4-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид (70 мг)

очищали препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Lux 5 μ Cellulose-4, AXIA Packed, 2,12*25 см, 5 мкм, элюировали смесью 80% гексанов (0,1% ТФК) и 20% ИПС; скорость потока 20 мл/мин за 37 мин, 205/250 нм, с получением указанного в заголовке соединения изомера 1, $t_{(R)}$ 18,6 мин (15,4 мг, 22,0%, э.м.=100%) в виде светло-коричневого твердого вещества, ИЭР/МС (m/z) 557,2 ($M+H$), и указанного в заголовке соединения изомера 2, $t_{(R)}$ 29,8 мин (14,9 мг, 21,2%, э.и.=99,5%) в виде светло-коричневого твердого вещества, ИЭР/МС (m/z) 557,2 ($M+H$).

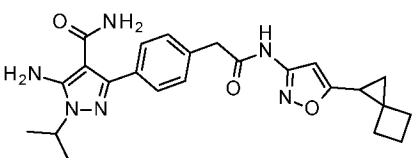
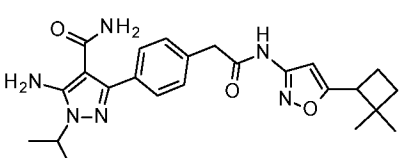
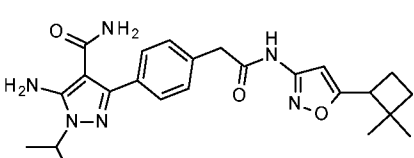
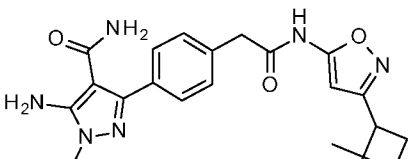
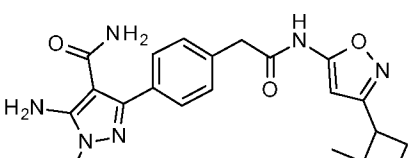
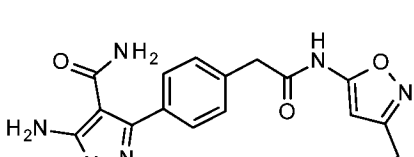
Следующие соединения в таблице 34 получали по существу так, как описано для 5-амино-3-[4-[[[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]метил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамида, изомера 1 и изомера 2, и изменяя систему очистки в соответствии с конкретными обстоятельствами.

5 Таблица 34

№ пример а	Химическое название	Структура	ИЭР/М С m/z (M+H)	t _(R) мин
¹ 260	5-Амино-1-[1-гидроксипропан-2-ил]-3-(4-[[[3-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]метил]фенил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		465,1	5,25
¹ 261	5-Амино-1-[1-гидроксипропан-2-ил]-3-(4-[[[3-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]метил]фенил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		465,1	11,5
¹ 262	5-Амино-3-[4-((3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]метил]фенил]-1-(1-гидроксипропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1			8,12
¹ 263	5-Амино-3-[4-((3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]метил]фенил]-1-(1-гидроксипропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2			16,3

² 264	5-Амино-1-[1-гидроксипропан-2-ил]-3-[4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		547,2	11,4 3
² 265	5-Амино-1-[1-гидроксипропан-2-ил]-3-[4-[[3-[4-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)метил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		547,3	18,0 5
³ 266	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[2,2-диметилциклопропил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		437	8,70
³ 267	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[2,2-диметилциклопропил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		437	12,8
⁴ 268	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[спиро[2.2]пентан-2-ил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		435,1	8,29
⁴ 269	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[спиро[2.2]пентан-2-ил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		435,1	10,1 5

⁵ 270	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[[2,2-дифторциклопропил]метил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		459	5,35
⁵ 271	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[[2,2-дифторциклопропил]метил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		459,1	6,35
272	5-Амино-3-[4-[2-[[3-[3,3-дифторциклопентил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		473	28,5
273	5-Амино-3-[4-[2-[[3-[3,3-дифторциклопентил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2		473	32,8 4
⁴ 274	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[спиро[2.3]гексан-2-ил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		449	10,6
⁴ 275	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[спиро[2.3]гексан-2-ил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		449	13,5 4
⁶ 276	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[5-[спиро[2.3]гексан-2-ил]изоксазол-3-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		449,1	2,22

277	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[5-[спиро[2.3]гексан-2-ил]изоксазол-3-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		449,1	3,79
278	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[5-[2,2-диметилциклобутил]изоксазол-3-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		451,1	20,9 5
279	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[5-[2,2-диметилциклобутил]изоксазол-3-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		451	21,9 4
280	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[2,2-диметилциклобутил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		451,1	5,27
⁷ 281	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-оксо-2-[[3-[2,2-диметилциклобутил]изоксазол-5-ил]амино]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		451,4	5,76
⁸ 282	5-Амино-1-(1-циклопропилэтил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		465,2	2,37

⁸ 283	5-Амино-1-(1-циклопропилэтил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		465,2	2,96
⁹ 284	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		467,2	1,7
⁹ 285	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		467,2	2,2
286	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		481,4	4,9
287	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		481,4	7,1
¹⁰ 288	5-Амино-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		455,2	1,11

10289	5-Амино-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		455,2	1,46
11290	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		481,4	1,71
11291	5-Амино-3-(4-(2-((3-неопентилизоксазол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		481,4	2,38

¹CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм, 70% гексанов (10 мМ NH₃ в MeOH) и 30% EtOH.

²CHIRALPAK IA 2*25 см, 5 мкм, 70% гексанов (10 мМ NH₃ в MeOH) и 30% EtOH.

³CHIRALPAK AD 250 мм x 4,6, 5 мкм, от 70% до 30% CO₂ с EtOH (0,5% IPAm).

⁴Waters Prep SFC200 Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 x 30 мм, 70 30 CO₂ / EtOH (0,5% IPAm).

5 ⁵CHIRALPAK AD-H 5 мкм, 250x30 мм, 78% CO₂/MeOH (0,5% IPAm).

⁶Chiralcel OD 500x76,5 мм, 20 мкм, 100% ACN (0,05% ИПС).

⁷Waters Prep SFC80 (Pirkle (R,R) Whelk-01 5 мкм, 250x21,1 мм, 70% CO₂/MeOH (0,5% IPAm).

⁸ChiralPak IC, 4,6x150 мм, 30% MeOH/CO₂.

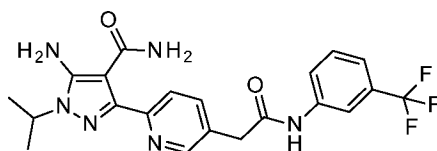
⁹ChiralPak AD-H, 4,6x150 мм, 35% EtOH/CO₂.

10 ¹⁰ChiralCel OJ-H, 4,6x150 мм, 15% MeOH/CO₂.

¹¹ChiralPak IA, 4,6x150 мм, 30% EtOH/CO₂.

Пример 292

5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-оксо-2-[3-(трифторметил)анилино]этил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид



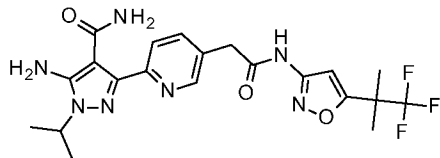
К перемешиваемому раствору 2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-пиридил]уксусной кислоты (0,070 г, 0,24 ммоль), 3-(трифторметил)анилина (0,047 г,

0,29 ммоль) и DIPEA (0,16 г, 1,22 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЗР® (0,46 г, 0,73 ммоль, 50% в ДМФА). Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂, затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя градиентом от 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% муравьиной кислоты), с получением 2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-пиридил]-N-[3-(трифторметил)фенил]ацетамида (0,050 г, 45%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 429,1 (M+H).

К перемешиваемому раствору 2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-3-пиридил]-N-[3-(трифторметил)фенил]ацетамида (0,050 г, 0,11 ммоль) и NaOH (0,13 г, 0,58 ммоль) в смеси EtOH:ДМСО (1,2 мл, 5:1) при 0 °С добавляли H₂O₂ (0,13 г, 1,16 ммоль, 30% в H₂O). Перемешивали смесь в течение 4 часов при 40 °С. Охлаждали раствор до 0 °С, гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ и экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2x30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (силикагелевая колонка C18), элюируя градиентом от 35% до 45% ACN в H₂O (0,1% NH₃H₂O), с получением указанного в заголовке соединения (0,021 г, 40%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС (m/z) 447,1 (M+H).

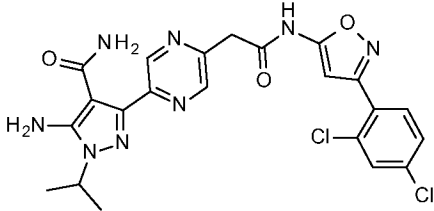
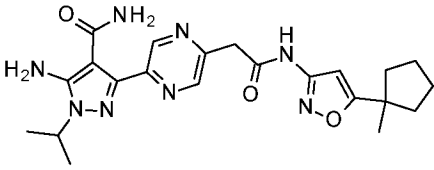
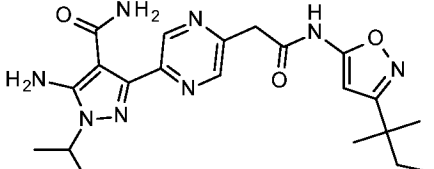
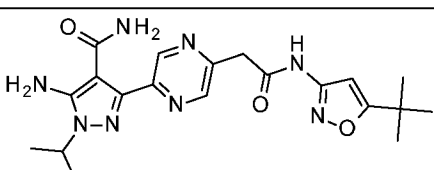
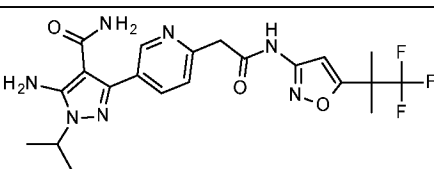
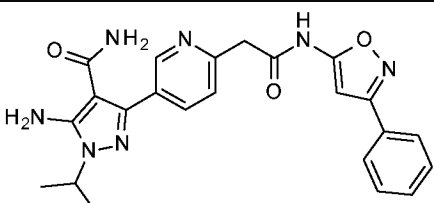
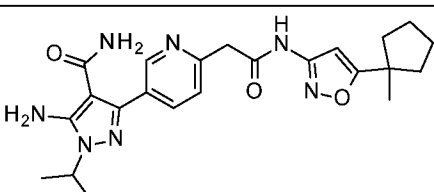
Соединения в таблице 35 получали по существу так, как описано для 5-амино-1-изопропил-3-[5-[2-оксо-2-[3-(трифторметил)анилино]этил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамида, используя соответствующий амин и карбоновую кислоту (или литиевую соль) и регулируя время реакции, необходимое для завершения реакции.

Таблица 35

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
293	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		480,2

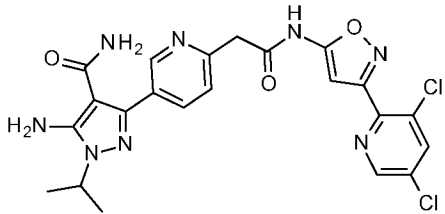
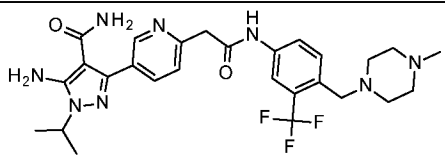
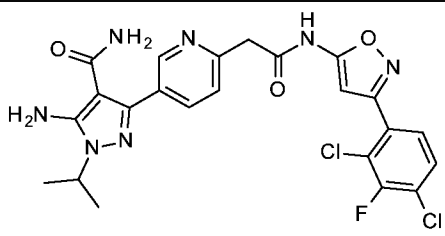
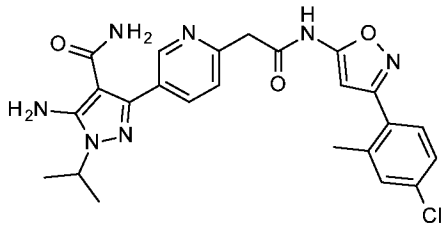
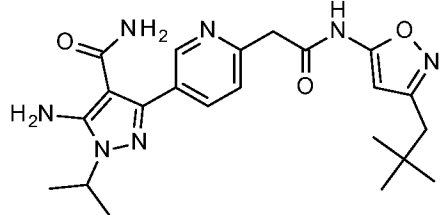
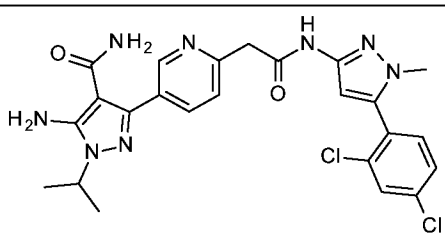
№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
294	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-[[3-(1-метилциклопентил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		452
295	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		452,2
296	5-Амино-3-[5-[2-[[3-(2-хлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		480
297	5-Амино-3-[5-[2-[(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		426
298	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-оксо-2-[(5-фенилизоксазол-3-ил)амино]этил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		446
299	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-оксо-2-[(3-фенилизоксазол-5-ил)амино]этил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		446
300	5-Амино-3-[5-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		514,1

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
301	5-Амино-3-[5-[2-[(3-циклогексилизоксазол-5-ил)амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		452,4
302	5-Амино-3-[5-[2-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		498
303	5-Амино-3-[5-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		440
304	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-[[3-(1-метилциклопропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		424
305	5-Амино-3-[5-[2-[(5-трет-бутилизотиазол-3-ил)амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		442
306	5-Амино-3-[5-[2-[[3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		434
307	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]пиразин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		481,1

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
308	5-Амино-3-[5-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]пиразин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		515,1
309	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]пиразин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		453,2
310	5-Амино-3-[5-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]пиразин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		441,3
311	5-Амино-3-[5-[2-[(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)амино]-2-оксоэтил]пиразин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		425,3 (M-H)
312	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		480,3
313	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-оксо-2-[(3-фенилизоксазол-5-ил)амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		446
314	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[5-(1-метилциклопентил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		452

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
315	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(1,1-дифторэтил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		434
316	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		514
317	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2-хлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		480,2
318	5-Амино-3-[6-[2-[(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		426,4
319	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(1-метилциклопропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		424
320	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(4-хлор-3-фторфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		498,2
321	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(4-хлор-2-фторфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		498,2

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
322	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(4-хлор-2-метоксифенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		510,2
323	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		498
324	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2-хлор-4-метилфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		494,2
325	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2-хлор-4-(трифторметил)фенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		548,1
326	5-Амино-3-[6-[2-[[5-(2,4-дихлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		513,2
327	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		440,4

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
328	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(3,5-дихлор-2-пиридил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		515,0
329	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)анилино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		559,3
330	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2,4-дихлор-3-фторфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		532,1
331	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(4-хлор-2-метилфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		494,1
332	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		440,2
333	5-Амино-3-[6-[2-[[5-(2,4-дихлорфенил)-1-метилпиразол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		527,1

№ примера	Химическое название	Структура	ИЭР/МС m/z (M+H)
334	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2-хлор-4-метоксифенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		510,1
335	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-оксо-2-[[5-(3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		494,2
336	5-Амино-3-[6-[2-[[5-(2,2-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		440,1
337	5-Амино-1-этил-3-[6-[2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид		466,1
338	5-Амино-1-изопропил-3-[2-[2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]пиримидин-5-ил]пиразол-4-карбоксамид		481,3
339	5-Амино-3-[2-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]пиримидин-5-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		515,1
340	5-Амино-1-изопропил-3-[5-[2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]пиримидин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		481,1

Биологические анализы

В следующих анализах продемонстрировано, что соединения, описанные в данном документе, являются ингибиторами киназы RET.

Анализ А: Ферментный анализ RET

Соединения формул I, Ia – IX, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx проверяли на их способность ингибировать киназу RET дикого типа и мутантную киназу RET V804M и G810S, используя технологию анализа HTRF® KinEASE™-TK компании CisBio. Цитоплазматический домен рекомбинантной человеческой RET с N-концевой меткой GST (конец 658 аминокислоты)

производства компании Eurofins (1,25 нМ RET; № по каталогу 14-570M) или цитоплазматический домен мутантной человеческой киназы RET V804M с N-концевой меткой GST (конец 658 аминокислоты) производства компании Millipore (1,25 нМ фермент; № по каталогу 14-760), или рекомбинантный человеческий G810S с N-концевой меткой GST (конец 658 аминокислоты) (1,25 нМ фермент; продуцированный в клетках насекомых) инкубировали с 62,5 нМ субстрата ТК-биотина (CisBio, элемент кат. № 62TK0PEC) и 1 мМ АТФ вместе с экспериментальным соединением (конечная концентрация ДМСО в анализе 0,4%) в 1X ферментативном буфере Cisbuio, состоящем из 1 нМ DTT, 5 мМ MgCl₂, 0,04% BSA и 0,05% Tween20, в объеме 10 мкл. Обычно соединения плучали в трехкратном серийном разбавлении в ДМСО и добавляли в аналитический планшет с получением соответствующей конечной концентрации. Через 40-60 минут (40 минут для V804M, 60 минут для дикого типа (WT) и G810S) инкубации при 22 °С гасили реакцию, добавляя гасящий раствор (10 мкл), содержащий 7,8 нМ стрептавидина-XL665 и 0,5X ТК-ab-криптата в детектирующем буфере HTRF (все производства компании CisBio, элемент кат. № 62TK0PEC). Через 60-80 минут инкубации (60 минут для WT, 80 минут для V804M и G810S) при 22 °С определяли степень завершенности реакции, используя планшетридер PHERastar, посредством обнаружения HTRF при длине волны возбуждения/испускания 337/665 нм. Рассчитывали процент ингибирования, принимая за 0% ингибирование в контрольных условиях, без соединения (только 0,4% ДМСО), и 100% ингибирование в условиях без фермента. Значения % ингибирования подгоняли к 4-параметрической логистической кривой и определяли значение IC₅₀ как ожидаемую концентрацию ингибитора в точке перегиба построенной кривой. Соединения из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 153, 154, 199, 221, 222, 292, 293, 294, 299, 300, 301, 302, 303, 306, 308, 310, 311, 316, 317, 318, 321, 324, 329, 330 и 335 демонстрировали значения IC₅₀ менее 150 нМ по меньшей мере в одном из указанных

анализов, проведенных для киназы RET дикого типа, мутантной киназы RET V804M и G810S. Полученные данные свидетельствуют о том, что указанные соединения являются ингибиторами RET, как и другие соединения, описанные в данном документе.

5

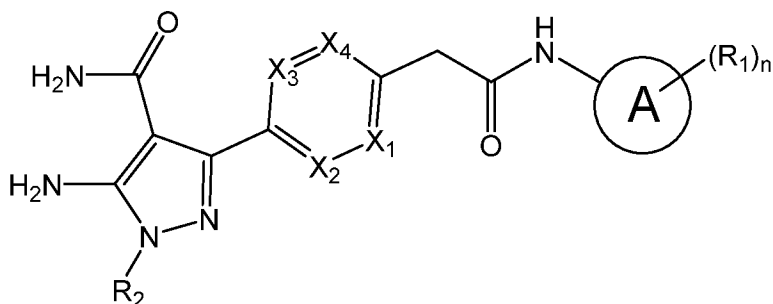
Анализ В: Клеточный анализ RET

Соединения формул I, Ia – IX, IIa – IIx и/или IIIa – IIIx проверяли на их способность ингибировать внутриклеточное аутофосфорилирование RET по тирозину 1062 при определении внутриклеточным вестерн-блоттингом. Клетки HEK293, содержащие доксициклин-индуцибельную плазмиду для индуцибельной экспрессии KIF5B-RET WT и мутантных форм RET V804M и G810S, высевали в количестве 25000 клеток на лунку в черные 384-луночные планшеты, предварительно покрытые поли-D-лизином (Corning, № по каталогу 356697). Экспрессию KIF5B-RET индуцировали доксициклином в количестве 1 мкг/мл и инкубировали клетки при 37 °C в течение ночи. Соединения получали в трехкратном серийном разбавлении в ДМСО, затем дополнительно разбавляли 1:100 в среде перед добавлением в клетки (конечная концентрация ДМСО 0,1%). Обработку соединениями проводили в течение 1 часа при 37 °C, затем фиксировали клетки 4% формальдегидом в течение 20 минут при комнатной температуре и пермеабелизировали клетки ледяным MeOH в течение 10 минут при комнатной температуре. Инкубировали клетки с блокирующим буфером Intercept® (Li-COR, № по каталогу 927-70010) в течение 1 часа при комнатной температуре. Инкубацию с первичными антителами против человеческого фосфо-RET (Y1062) (RnD, № по каталогу AF5009, разбавление 1/250) и человеческой глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (клон 6C5, Merck, № по каталогу MAB374, разбавление 1/1000) проводили в течение ночи при 4 °C. Инкубацию со вторичными антителами, козьим анти-кроличьим IgG IRDye® 800CW (Li-COR, № по каталогу 926-32211, разбавление 1/1000) и козьим анти-мышинным IgG IRDye® 680CW (Li-COR, № по каталогу 926-68070, разбавление 1/1000) проводили в течение 1 часа при комнатной температуре. Все разбавления антител осуществляли в блокирующем буфере Intercept®, содержащем 0,05% Tween20. После промывания клеток PBS-T (Cell Signaling technology, № по каталогу 9809) записывали изображения на приборе Li-COR Odyssey LCx при 700 и 800 нм. Процент от контрольного образца с ДМСО рассчитывали, принимая за 100% сигнал в контрольных условиях, без соединения (только 0,4% ДМСО), и 0% сигнал в условиях без контрольного соединения. Значения % от контрольного образца с ДМСО подгоняли к 4-параметрической логистической кривой и определяли значение EC₅₀ как ожидаемую концентрацию ингибитора в точке

перегиба построенной кривой. Соединения из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 153, 154, 199, 221, 222, 292, 293, 294, 299, 300, 301, 302, 303, 306, 308, 310, 311, 316, 317, 318, 321, 324, 329, 330 и 335 ингибировали внутриклеточной аутофосфорилирование RET по тирозину 1062 со значениями EC_{50} менее 150 нМ по меньшей мере в одном из клеточных анализов, проведенных для киназы RET дикого типа, мутантной киназы RET V804M и G810S. Полученные данные свидетельствуют о том, что указанные соединения являются ингибиторами RET, как и другие соединения, описанные в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



где

A представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₅-C₆ гетероарил;

каждый R₁ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, -(C₁-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бицикл), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ арил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероарил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ гетеробицикл), C₅-C₁₂ спиранил, C₅-C₁₂ гетероспиранил, диметилфосфорил, адамантил, C₁-C₆ алкокси, -(C₁-C₄ алкил)-SO₂-(C₁-C₄ алкил), дифторметилсульфанил или пентафторсульфанил, где каждый R₁ является незамещенными, или если он способен к замещению, то он замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N-диметилметиламина, моно-, ди- или тригалогенметокси, моно-, ди- или тригалогенметила и C₀-C₃ алкилпирролидинила, причем пирролидинильная группа является незамещенной или замещенной одним, двумя или 3 независимо выбранными атомами галогена, и при этом две группы R₁ могут объединяться с образованием кольцевой структуры, которая содержит часть A и необязательно является ароматической, и n равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

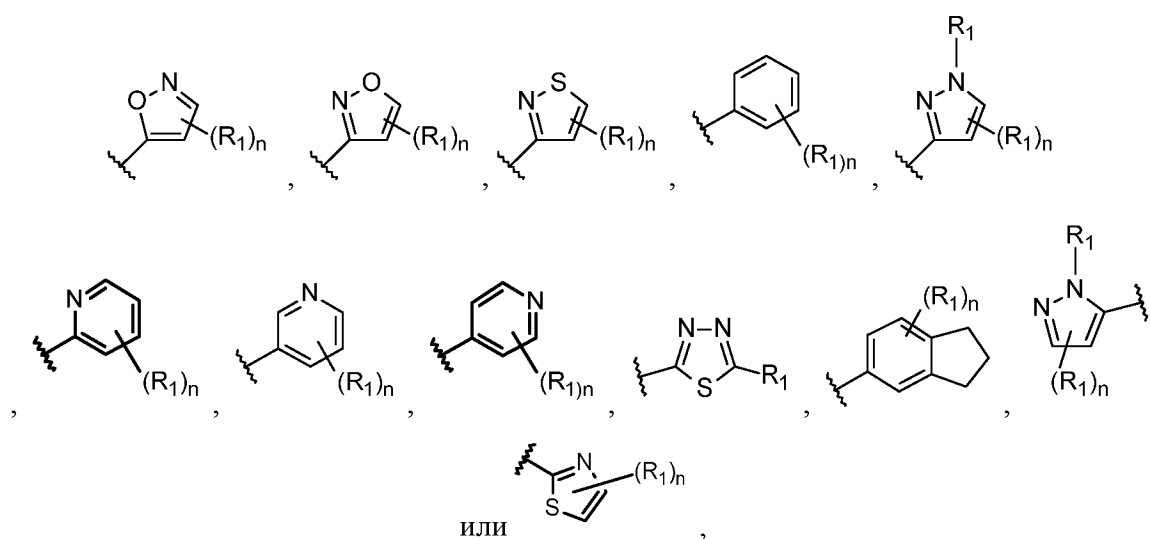
X₁, X₂, X₃ и X₄, каждый независимо, представляют собой N, CH, C-CH₃, C-CH₂-OH, C-OCH₃, C-CH₂-OCH₃ или C-галоген; и

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ гетероциклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бицикл), каждый из которых необязательно замещен одним или более из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила,

метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила или моно-, ди- или тригалогенметила;

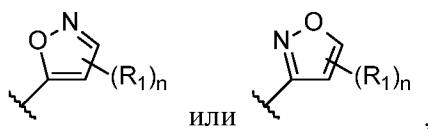
или его фармацевтически приемлемая соль.

- 5 2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой СН.
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что каждый X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой СН.
- 10 4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что по меньшей мере один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N.
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X_1 представляет собой N, и каждый из X_2 , X_3 и X_4 представляет собой СН.
- 15 6. Соединение или его фармацевтически приемлемые соли по п. 1, отличающиеся тем, что X_2 представляет собой N, и каждый из X_1 , X_3 и X_4 представляет собой СН.
- 20 7. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой



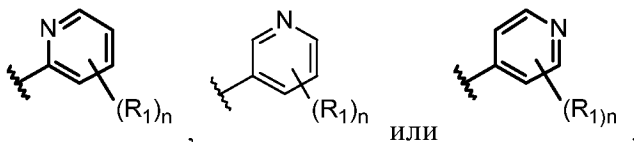
где волнистая линия означает присоединение к основной структуре, и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце А.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7,
5 отличающиеся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой



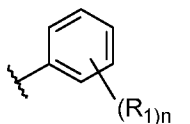
и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце А.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемые соли по любому из пп. 1-7,
10 отличающиеся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой

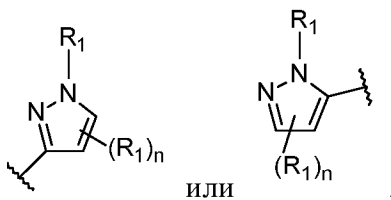


и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце А.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7,
15 отличающиеся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой

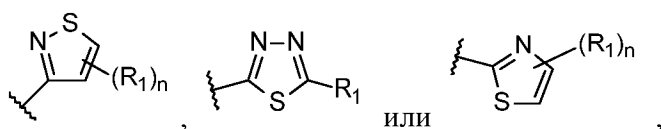


11. Соединение или его фармацевтически приемлемые соли по любому из пп. 1-7,
отличающиеся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой



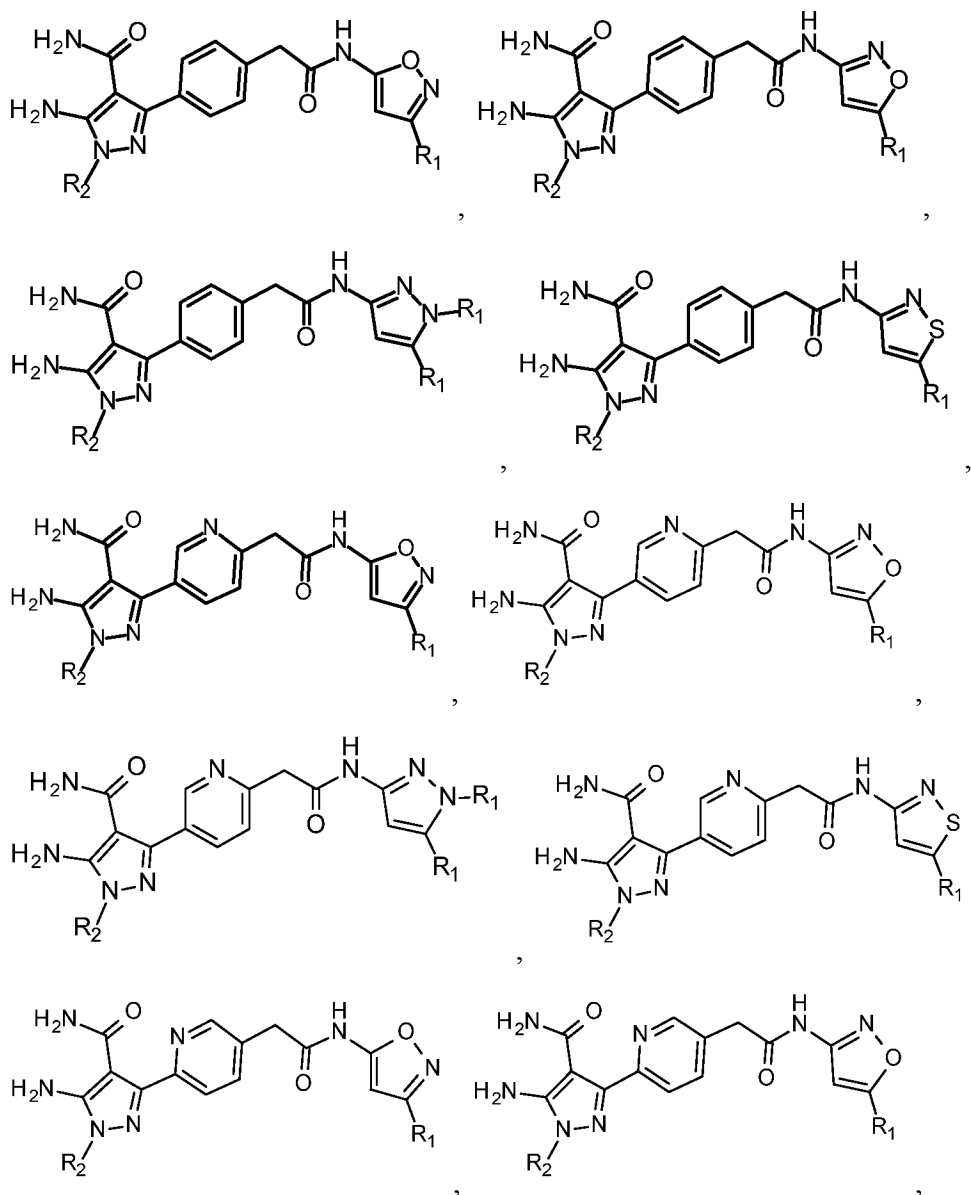
- 20 и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце А.

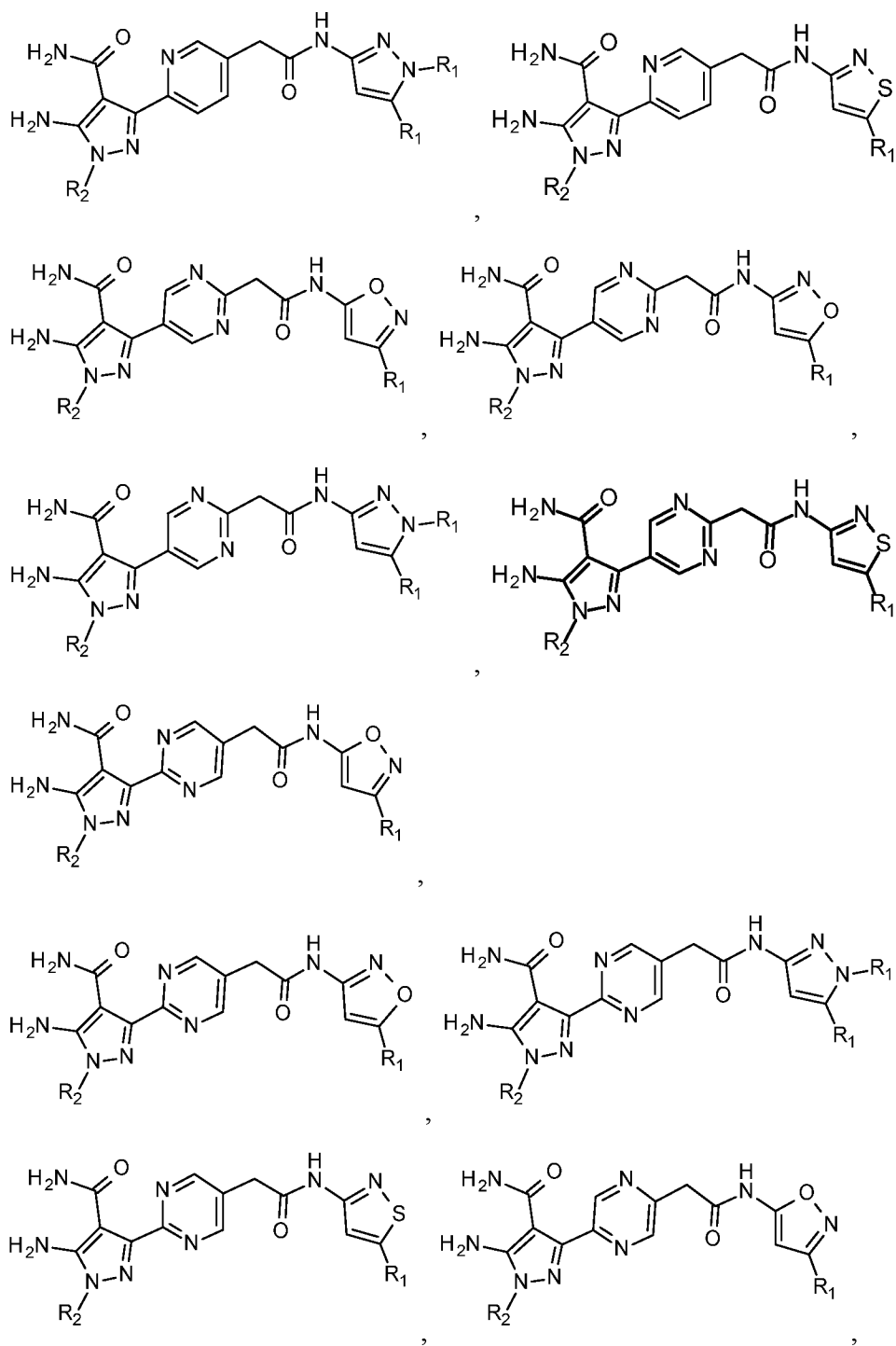
12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7,
отличающиеся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой

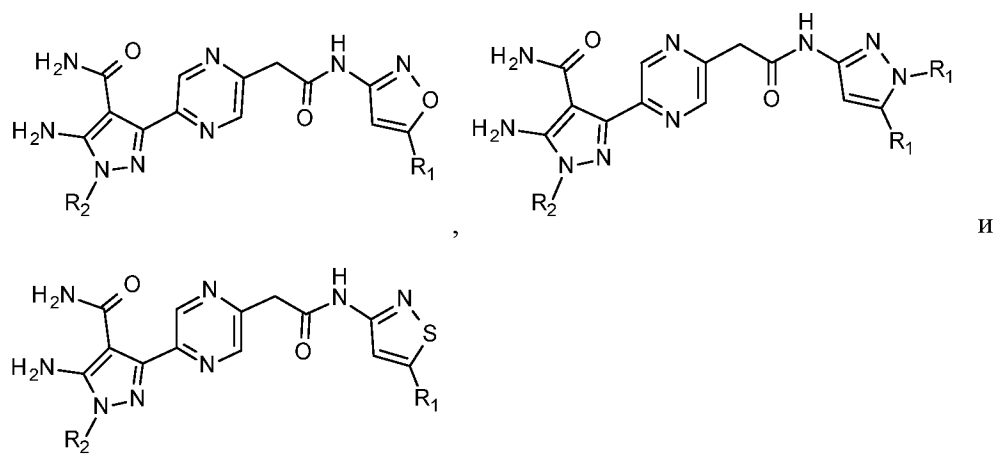


и максимальное значение n зависит от количества замещаемых положений в кольце А.

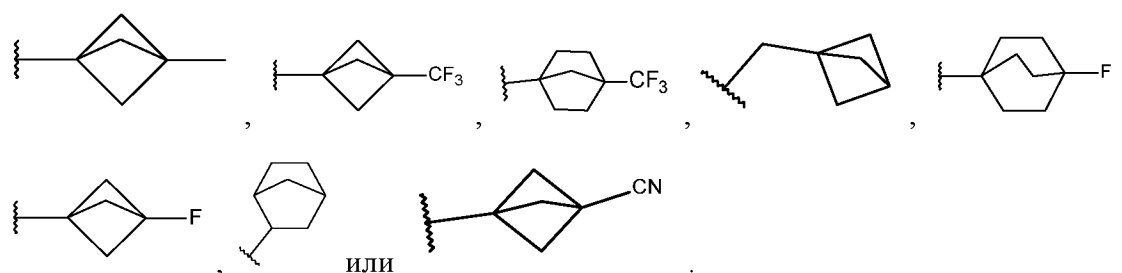
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем,
5 что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из





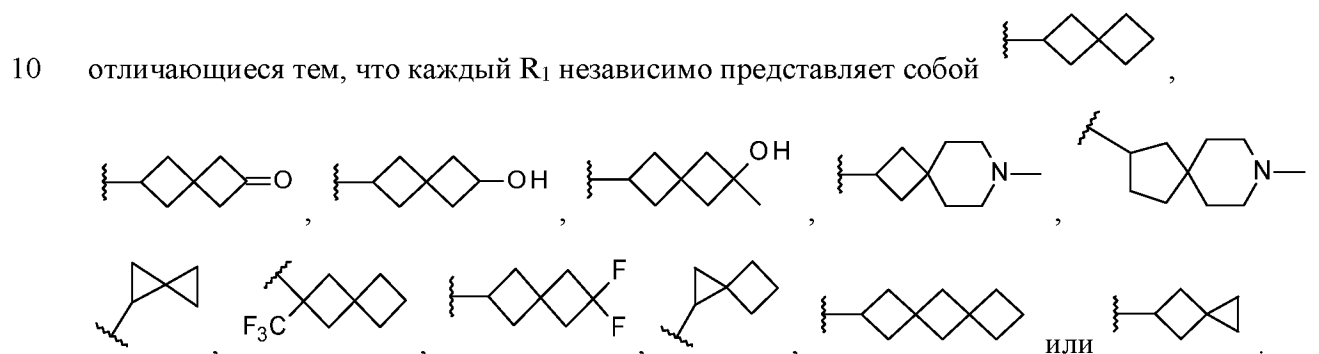


14. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_4 - C_{10} бициклила и C_5 - C_{12} спиранила, причем C_4 - C_{10} бицикл представляет собой C_4 - C_8 мостиковый бициклоалкил, и при этом каждый R_1 необязательно замещен одним или более из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, меткоси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N -диметилметиламина или моно-, ди- или тригалогенметила.
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что каждый R_1 независимо представляет собой 2,2-диметилпропил; 2-хлор-4-фторфенил; 2,4-дихлорфенил; 1,1-диметил-2,2,2-трифторэтил; 1,1-диметилэтил; 1,1-диметилпропил; трифторметил; 1,1-диметил-2,2-дифторпропил; 1,1-диметил-3,3,3-трифторпропил; 1-метилциклопропил; (1-метилциклопропил)метил; 3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил; 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил; или (3,3-диметилциклобутил)метил.
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что каждый R_1 представляет собой C_4 - C_8 мостиковый бициклоалкил, который является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, CF_3 , галогена и CN .
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13 или п. 16, отличающиеся тем, что каждый R_1 независимо представляет собой



18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что n равен 1, и R_1 представляет собой C_5 - C_{12} спира́н, который является незамещенным или замещенным 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, $=O$, $-OH$, метила, этила, CF_3 и галогена.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13,

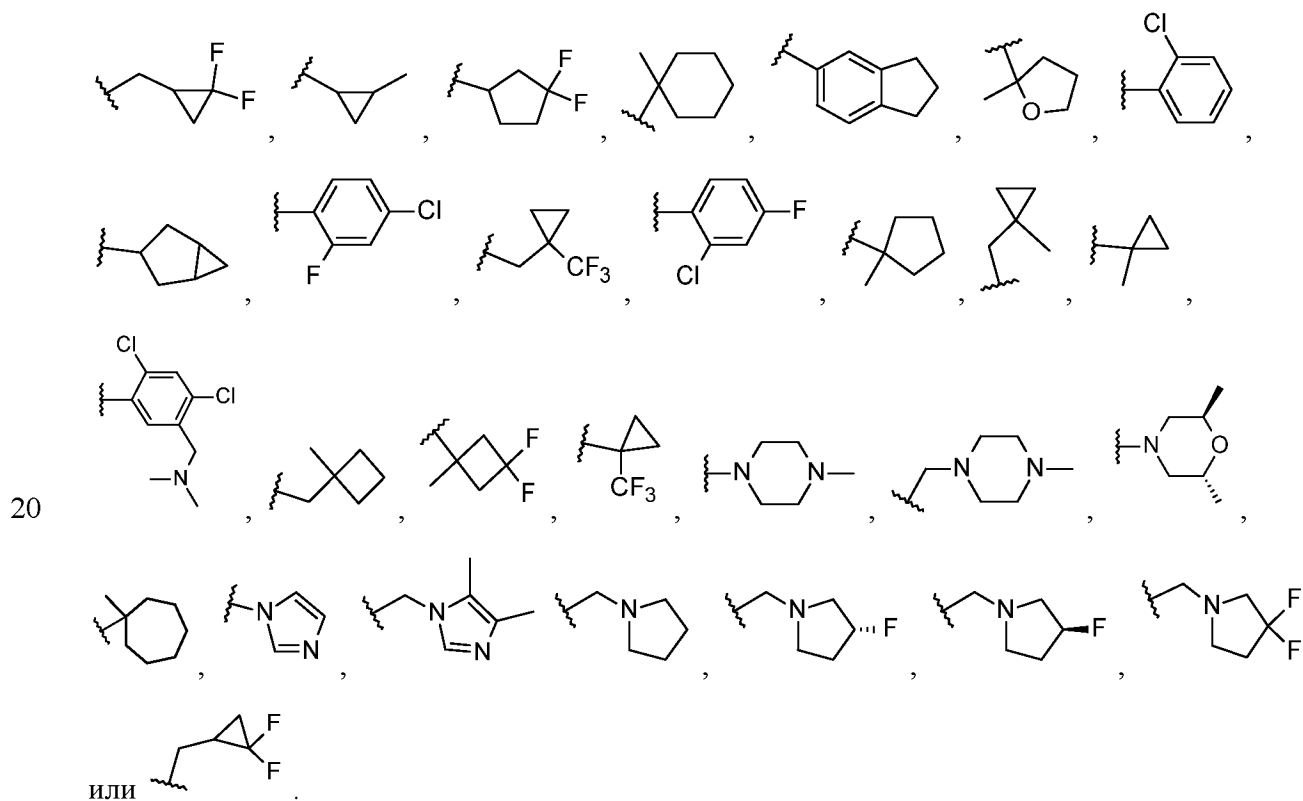


20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что каждый R_1 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, $-(C_0-C_4 \text{ алкил})(C_3-C_7 \text{ циклоалкил})$, $-(C_0-C_4 \text{ алкил})(\text{фенил})$, $-(C_1-C_4 \text{ алкил})(C_5-C_6 \text{ гетероалкил})$, $-(C_0-C_4 \text{ гетероалкил})(C_3-C_7 \text{ циклогетероалкил})$ или $-(C_0-C_4 \text{ алкил})(C_5-C_6 \text{ гетероарил})$, где каждый R_1 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N -диметилметиламина и моно-, ди- или тригалогенметила.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что каждый R_1 независимо представляет собой $-CH_2C(CH_3)_3$,

25 $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-CH_2$ -циклопентил, $-CH_2$ -

- циклогексил, -CH₂-циклопропил, -CH₂-циклобутил, -CH₂-морфолинил, -CH₂-пирролидинил, фенил, нафтил, пиран-4-ил, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 2-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 3-трифторметилфенил, 3-фтор-5-трифторметилфенил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, 2,4-диметилфенил, 4-хлорфенил, 2-метилфенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 2-метоксифенил, 4-дифторметоксифенил, -C(CH₃)₂SO₂CH₃, 4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2,4-дихлорфенил, 3-хлорфенил, метил, этил, *трет*-бутил, изопропил, трифторметил, 3-метоксифенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 2,4,6-трифторметилфенил, 3-тетрагидрофуранил, -C(CH₃)₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂OH, 3,3-диметилциклобут-1-ил, 2,3-дихлорбензил, 3,3-дифторметилциклобутил, 2,2-диметилциклопроп-1-ил, 2,2-дифторциклопропил, N-метилимидазолил, 2-метил-4-хлорфенил, 2,4-дихлор-3-фторфенил, -CH₂OCH₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂C(CH₃)₃, -CH(CH₃)циклопропил, 2,6-дифторфенил, пирид-2-ил, пирид-3-ил, пирид-4-ил, 3-хлорпирид-2-ил, 2-метилпирид-3-ил, 4-метилпирид-3-ил, 3,5-дихлорпирид-2-ил, 3,3-дифторциклопентил, фтор, хлор, бром, 2-метокси-4-хлорфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, бензил, пиперидинил, 4-метилпиперидинил, 4-метокси-пиперидинил, N-метилпиразол-3-ил, -C(O)-пиперидинил, -OCHF₂,

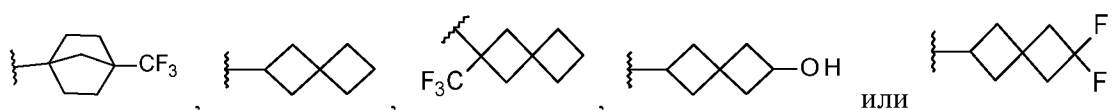


22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что n равен 1, и R_1 представляет собой 2,2-диметилпропил или



5

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что R_1 независимо представляет собой



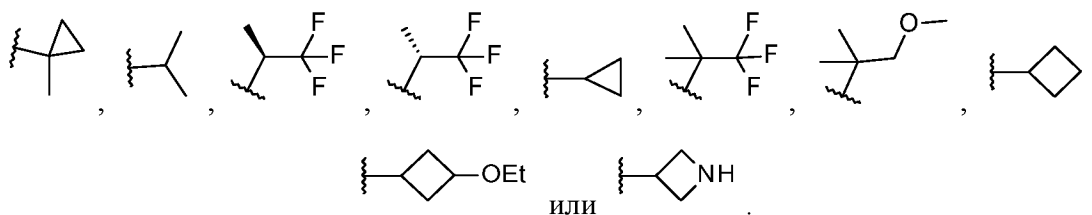
10 24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, который является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, метиламина, N,N -диметилметиламина и моно-, ди- и

15 тригалогенметила, и n равен 1 или 2.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, отличающиеся тем, что R_2 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_1$ - C_4 алкил-тетрагидрофуранил, C_3 - C_6 циклоалкил, тетрагидрофуранил, пиранил, $-C_1$ - C_4 алкил-тетрагидропиранил, $-C_1$ - C_4

20 алкил- C_3 - C_6 циклоалкил и азетидинил, причем каждый из них является незамещенным или замещенным одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, оксо, метила, метокси, гидроксиметила, этила, этокси, гидроксипропила, циклопропила или моно-, ди- или тригалогенметила.

25 26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, отличающиеся тем, что R_2 представляет собой *трет*-бутил, $-CH(CH_3)$ -циклопропил, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 3-пиранил, 4-пиранил, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2$ -(2-тетрагидрофуранил), $-CH_2$ -(3-тетрагидрофуранил), $-(CH_2)_3OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, циклопентил,

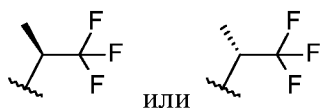


27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, отличающиеся тем, что R_2 представляет собой



5

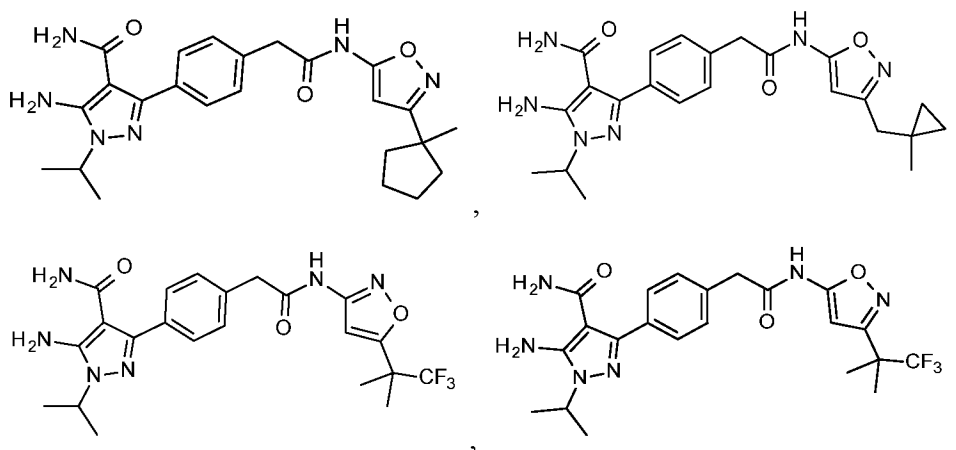
28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, отличающиеся тем, что R_2 представляет собой



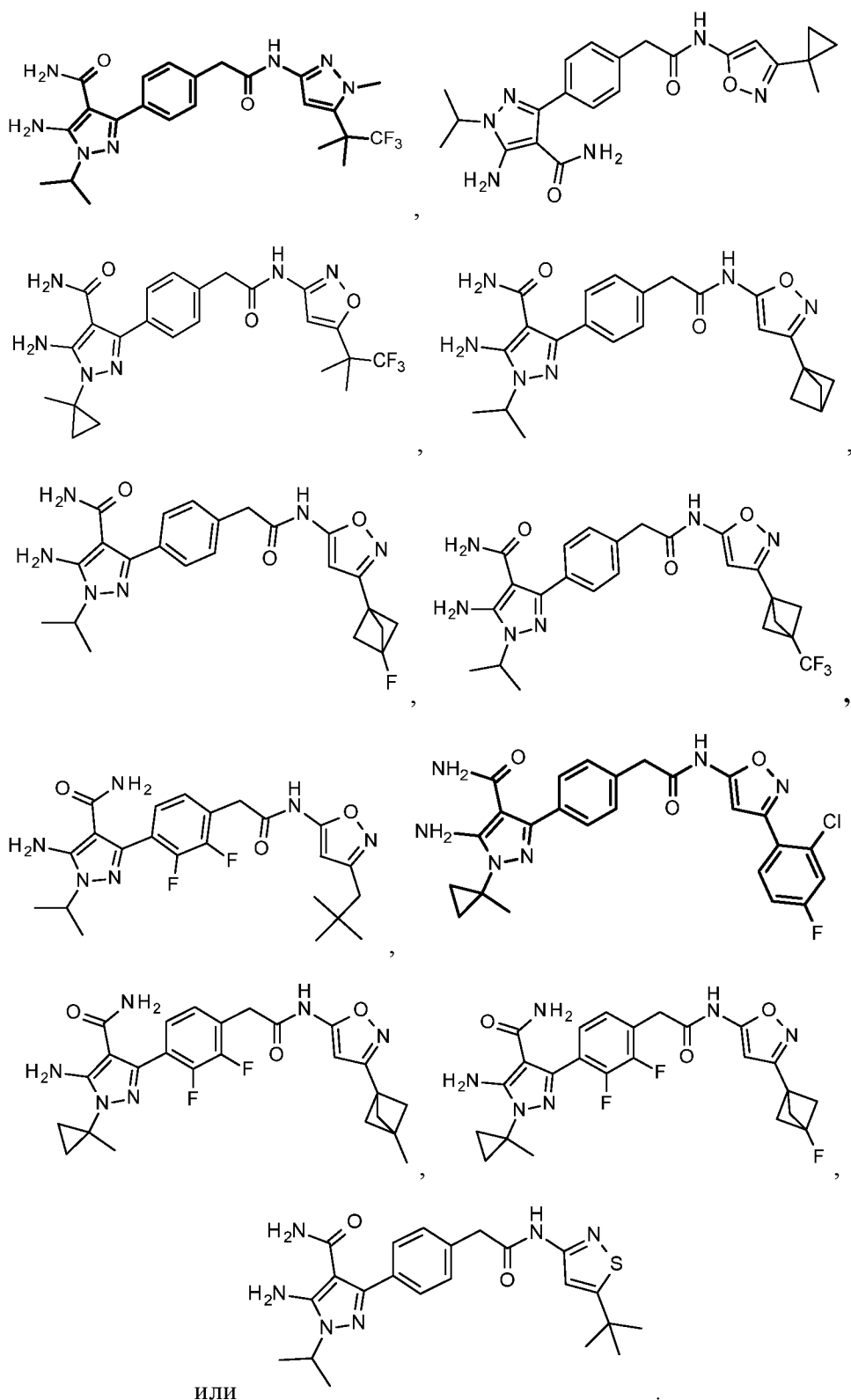
29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, отличающиеся тем, что R_2 представляет собой



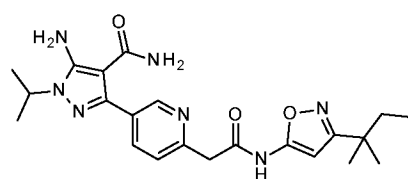
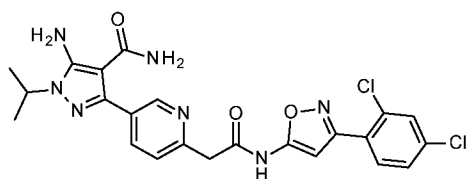
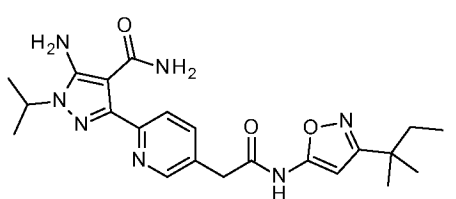
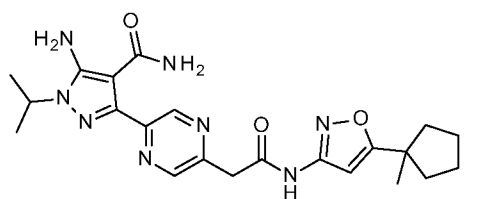
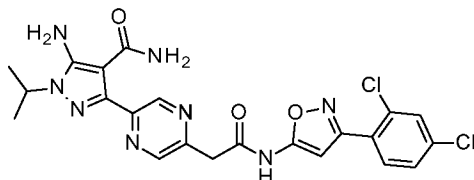
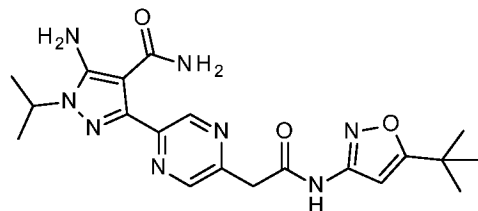
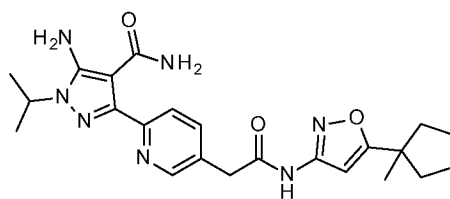
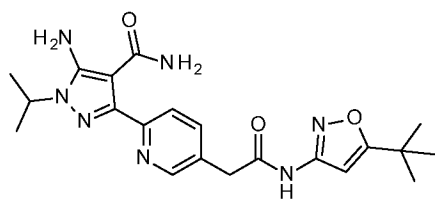
30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющее собой:



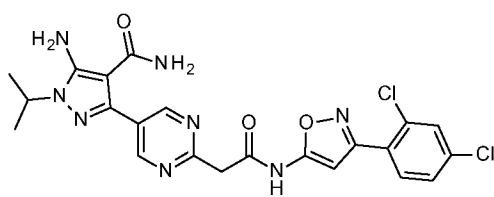
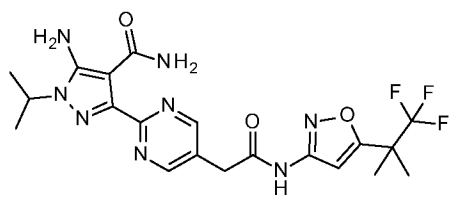
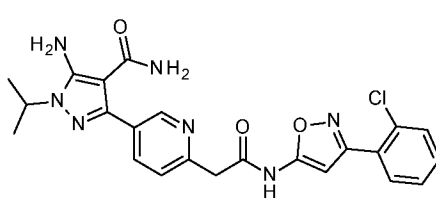
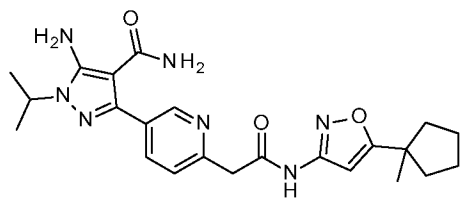
15



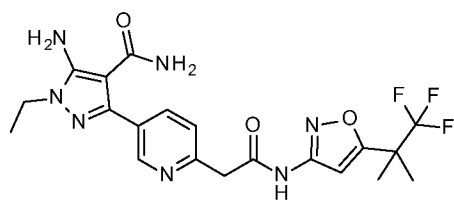
31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющее собой:



5



или



32. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-31.
- 5 33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что рак представляет собой RET-ассоциированный рак.
34. Способ по п. 32 или 33, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.
- 10 35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что рак представляет собой рак щитовидной железы.
- 20 36. Способ по п. 34, отличающийся тем, что рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, карциному легочных клеток, бронхиол, рак легкого со слиянием RET или аденокарциному легкого.
- 25 37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-31 для применения в терапии.
38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-31 для применения для лечения рака.
- 30 39. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 38, отличающиеся тем, что рак представляет собой RET-ассоциированный рак.

40. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 38 или 39, отличающиеся тем, что рак выбран из группы, состоящей из: рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного
- 5 дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.
- 10
41. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 38-39, отличающиеся тем, что рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.
- 15
42. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 38-40, отличающиеся тем, что рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, карциному легочных клеток, бронхиол, рак легкого со слиянием RET или аденокарциному легкого.
- 20
43. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-31 для производства лекарственного средства для лечения рака.
44. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-31 и по меньшей мере один фармацевтически
- 25 приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.