

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043635

(13) B1

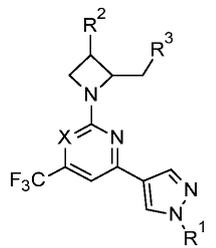
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2023.06.07 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 401/14</i> (2006.01)
<i>C07D 403/14</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
<i>A61P 3/10</i> (2006.01)
<i>A61P 9/00</i> (2006.01)
<i>A61P 13/12</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | 202192957 | | |
| (22) Дата подачи заявки | 2020.06.16 | | |

(54) ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КЕТОГЕКСОКИНАЗЫ

- | | |
|--|---|
| (31) 62/862,382; 62/975,887 | (56) US-A1-2017183328
WO-A1-2017075367
US-A1-2011015395 |
| (32) 2019.06.17; 2020.02.13 | |
| (33) US | |
| (43) 2022.03.25 | |
| (86) PCT/US2020/037894 | |
| (87) WO 2020/257171 2020.12.24 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US) | |
| (72) Изобретатель:
Коутс Дэвид Эндрю, Дурхам Тимоти
Барретт, Джонстон Ричард Дуэйн,
Мэсси Стивен Марк, Спинадзе
Патрик Джанпьетро, Стак Дуглас
Ричард, Тот Джеймс Ли (US) | |
| (74) Представитель:
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Строкова О.В. (RU) | |

- (57) В изобретении предложены соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль и применение соединений формулы I для лечения метаболических состояний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, диабетическая болезнь почек и неалкогольный стеатогепатит.

043635
B1

043635
B1

Данное изобретение относится к новым соединениям ингибиторов кетогексокиназы (КГК), фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и применению соединений для лечения некоторых состояний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), сердечная недостаточность, диабетическая болезнь почек и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

КГК, также именуемая фруктокиназой, представляет собой скорость-лимитирующий фермент, участвующий в метаболизме фруктозы. Он катализирует фосфорилирование фруктозы до фруктозо-1-фосфата (Ф1Ф), вызывая сопутствующее истощение клеточного уровня АТФ. В отличие от глюкозы, в метаболизме фруктозы отсутствует ингибирование по типу обратной связи, и он запускает накопление последующих промежуточных продуктов, участвующих, например, в липогенезе, глюконеогенезе и окислительном фосфорилировании (Hannou, S.A. et al., *J. Clin. Invest.*, 128(2), 544-555, 2018). Это имеет негативные последствия для метаболизма, которые связаны с рядом серьезных метаболических нарушений.

КГК существует в двух альтернативно сплайсированных изоформах, состоящих из КГК-С и КГК-А, различающихся экзоном 3. КГК-С экспрессируется в основном в печени, почках и кишечнике, тогда как КГК-А встречается повсеместно. Мыши, дефицитные по обеим изоформам, полностью защищены от возникновения метаболического синдрома, индуцированного фруктозой. Однако неблагоприятные метаболические эффекты усугубляются у мышей, лишенных только КГК-А (Ishimoto T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 109(11), 4320-4325, 2012).

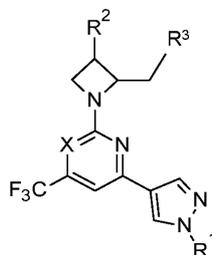
В нескольких эпидемиологических и экспериментальных исследованиях сообщалось, что повышенное потребление фруктозы, а точнее увеличение метаболизма фруктозы, может играть важную роль в развитии некоторых нарушений, включая метаболический синдром и, в частности, в развитии СД 2 типа (Softic et al., *J. Clin. Invest.*, 127(11), 4059-4074, 2017), сердечной недостаточности (Mirtschink, P. et al., *Eur. Heart J.*, 39, 2497-2505, 2018), диабетической болезни почек (Cirillo, P. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20, 545-553, 2009) и НАЖБП/НАСГ (Vos, M.V. et al., *Hepatology*, 57, 2525-2531, 2013). Ожидается, что целевое ингибирование КГК ограничит метаболизм фруктозы и обеспечит эффективные варианты лечения ряда метаболических нарушений.

В US 2017/0183328 A1 описаны замещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны в качестве ингибиторов КГК. Недавно опубликованные данные показывают, что ингибитор кетогексокиназы PF-06835919, вводимый в течение 6 недель, снижает содержание жира в печени в целом, измеренное с помощью протонной плотности жировой фракции по данным магнитно-резонансной томографии у субъектов с неалкогольной жировой болезнью печени (*J. Hepatology*, EASL International Liver Congress Abstracts, Supplement № 1S, vol. 70, April 2019).

Соединения, содержащие карбоксильные функциональные группы, несут риск, связанный с образованием метаболитов ацилглюкуронида (Vleet Van et al., *Toxicology Letters*, 272 (2017) 1-7). Метаболиты ацилглюкуронида часто нестабильны и могут быть химически реакционноспособными, что приводит к ковалентному связыванию с макромолекулами и токсичности.

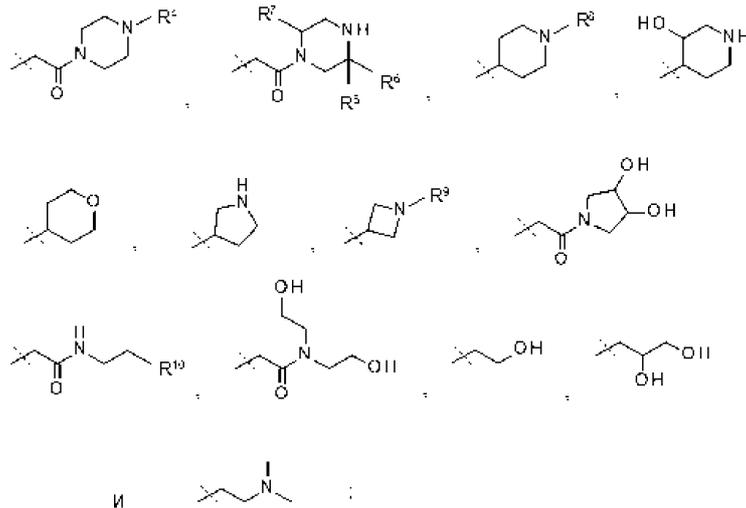
Существует потребность в альтернативных способах лечения метаболического синдрома и связанных с ним показаний, включая СД 2 типа, сердечную недостаточность, диабетическую болезнь почек и НАСГ. В частности, существует потребность в соединениях, которые являются сильными ингибиторами КГК. Существует потребность в соединениях ингибиторов КГК, обладающих полезными свойствами, например хорошей биодоступностью при пероральном приеме для обеспечения дозировки один раз в сутки. Кроме того, существует потребность в соединениях ингибиторов КГК, которые не имеют фрагмента карбоновой кислоты и не обладают способностью образовывать ацилглюкурониды.

Соответственно в одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I



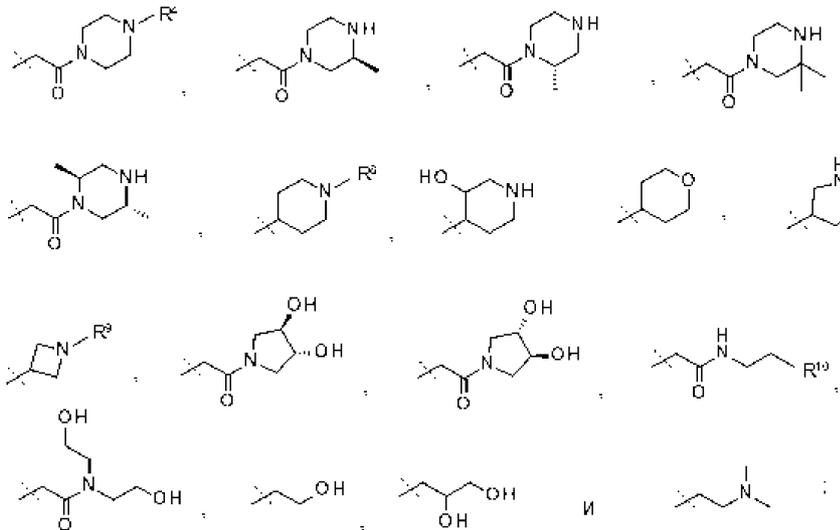
Формула I

где X представляет собой N или C, замещенный CN;
R¹ выбран из H,



оба R^2 и R^3 представляют собой H или один представляет собой H, а другой представляет собой OH;
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 ;
 R^8 представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_2NH_2$ или $C(=O)CH_3$; и
 R^{10} представляет собой OH или NH_2 ;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте реализации изобретения R^1 выбран из H,

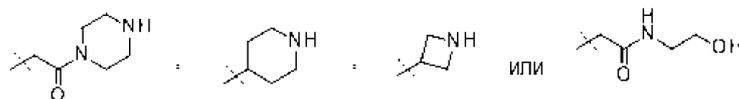


или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте реализации изобретения предложено соединение формулы I,

где X представляет собой N или C, замещенный CN;

R^1 выбран из



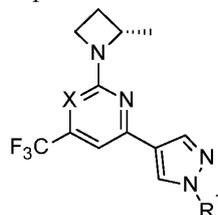
и где R^2 представляет собой H, а R^3 представляет собой OH, или

R^2 представляет собой OH и R^3 представляет собой H, или

оба R^2 и R^3 представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

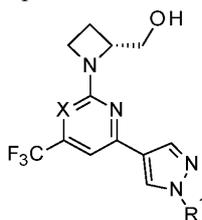
В конкретном варианте реализации изобретения соединение имеет формулу Ia



Формула Ia;

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

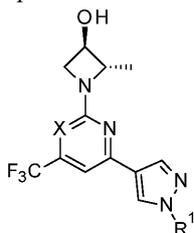
В конкретном варианте реализации изобретения соединение имеет формулу Ic



Формула Ic;

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте реализации изобретения соединение имеет формулу Ie

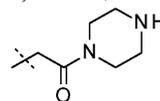


Формула Ie;

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

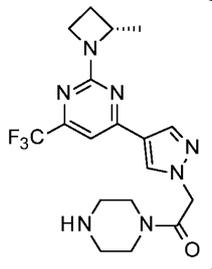
В одном варианте реализации изобретения X представляет собой N.

В одном варианте реализации изобретения X представляет собой C, замещенный CN.



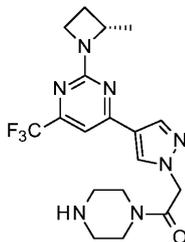
В одном варианте реализации изобретения R¹ представляет собой

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой



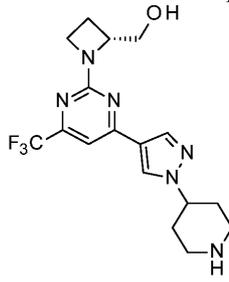
или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте реализации изобретения предложена сукцинатная соль



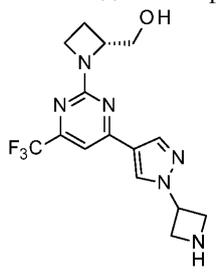
В предпочтительном варианте реализации изобретения сукцинатная соль представляет собой сесквисукцинатную соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой



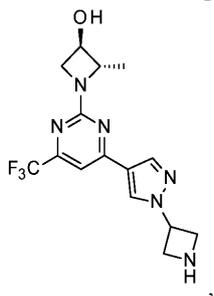
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой



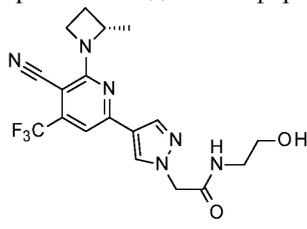
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой



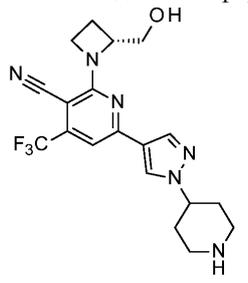
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой



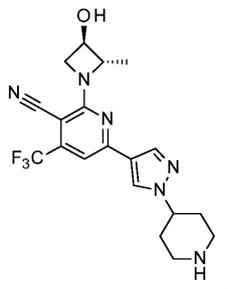
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте реализации изобретения соединение выбрано из

2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанона;

[(2R)-1-[4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола;

[(2R)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола;

(2S,3R)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-метилазетидин-3-ола;

2-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидина;

(2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ола;

(2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ола;

[(2R)-1-[4-[1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола;

6-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-[1-(2-аминоацетил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-(1-ацетил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-N,N-бис(2-гидроксиэтил)ацетамида;

6-[1-[2-[(3*R*,4*R*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-[2-[(3*S*,4*S*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

6-[1-(3-гидрокси-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

N-(2-аминоэтил)-2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетамида;

2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(3*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]этанона;

2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]этанона;

1-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанона;

1-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанона;

4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидина;

2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидина;

(2*S*,3*R*)-2-метил-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ола; или

[(2*R*)-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном варианте реализации изобретения соединение представляет собой 2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанона сескви-сукцинат, который также известен как 2-[4-[2-[(2*S*)-2-метил-1-азетидинил]-6-(трифторметил)-4-пиримидинил]-1*H*-пиразол-1-ил]-1-(1-пиперазинил)этанон, бутандиоат (1:1,5) или бутандиовая кислота-2-(4-{2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил}-1*H*-пиразол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (1,5/1).

Формула I включает формулы Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig и Ih, и ссылка на формулу I, приведенная ниже, например, в способах лечения и терапевтических применениях, также должна рассматриваться как ссылка на все эти подформулы без исключения.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения СД 2 типа у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения диабетической болезни почек у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения НАСГ у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соеди-

нения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из метаболического синдрома, НАЖБП, ожирения, сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца, хронического заболевания почек, дислипидемии и осложнений диабета, например диабетической ретинопатии, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Более того, в одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении СД 2 типа. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении сердечной недостаточности. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении диабетической болезни почек. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении НАСГ. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении метаболического синдрома, НАЖБП, ожирения, сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца, хронического заболевания почек, дислипидемии и осложнений диабета, например, диабетической ретинопатии.

Более того, в одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения СД 2 типа. В одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности. В одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения диабетической болезни почек. В одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения НАСГ. В одном варианте реализации данного изобретения предложено использование соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения метаболического синдрома, НАЖБП, ожирения, сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца, хронического заболевания почек, дислипидемии и осложнений диабета, например, диабетической ретинопатии.

В одном варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.

Применяемый в данном документе термин "лечение" или "лечить" включает сдерживание, замедление, остановку или обратное развитие прогрессирования или тяжести существующего симптома или расстройства.

Применяемый в данном документе термин "пациент" относится к млекопитающему. Пациентом является предпочтительно человек.

Применяемый в данном документе термин "эффективное количество" относится к количеству или дозе соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое при однократном или многократном введении пациенту обеспечивает требуемый эффект у пациента, подлежащего диагностике или лечению.

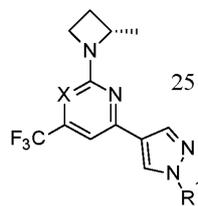
Эффективное количество может установить специалист в данной области техники, используя известные методики и наблюдая результаты, полученные при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациента, рассматривается множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими, вид пациента; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное вовлеченное заболевание или расстройство; степень вовлеченности или тяжесть заболевания или расстройства; реакцию отдельного пациента; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующих лекарственных средств; и другие имеющие отношение обстоятельства. Соединения формулы I эффективны при суточной дозировке, которая находится в диапазоне от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела.

Соединения формулы I составляют в фармацевтические композиции, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения. Предпочтительно указанные композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington, J. P., "Remington: The Science and Practice

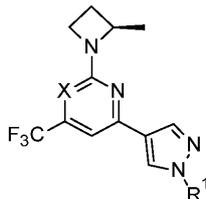
of Pharmacy", L.V. Allen, editor, 22 изд., Pharmaceutical Press, 2012).

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в способах лечения и терапевтических целях данного изобретения, при этом определенные конфигурации являются предпочтительными. Следует понимать, что следующие предпочтения применимы как к способам лечения и терапевтическим применениям, так и к соединениям по данному изобретению.

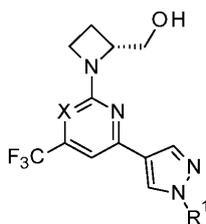
Соединения по данному изобретению включают



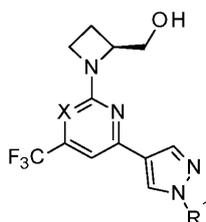
Формула Ia;



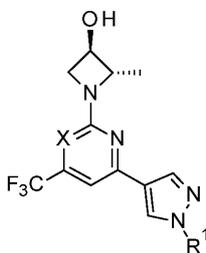
Формула Ib;



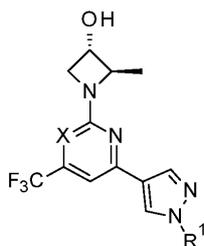
Формула Ic;



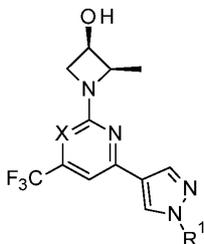
Формула Id;



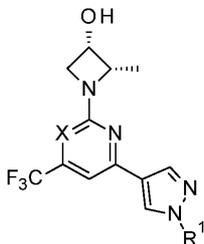
Формула Ie;



Формула If;



Формула Ig; или



Формула Ih;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Хотя данное изобретение охватывает все индивидуальные энантимеры и диастереомеры, а также смеси указанных соединений, включая рацематы, соединения формулы Ia, формулы Ic и формулы Ie и их фармацевтически приемлемые соли являются особенно предпочтительными.

Отдельные энантимеры могут быть отделены или разделены рядовым специалистом в данной области техники в любой удобный момент синтеза соединений формулы I, такими способами, как методики селективной кристаллизации, 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), или сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ) (см., например, T.A. Berger, "Supercritical Fluid Chromatography Primer", Agilent Technologies, July 2015).

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может быть получена, например, реакцией соответствующего свободного основания соединения формулы I и соответствующей фармацевтически приемлемой кислоты в подходящем растворителе в стандартных условиях, хорошо известных в данной области техники (см., например, Bastin, R.J. et al., *Org. Process. Res. Dev.*, 4, 427-435, 2000; и Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977). Предпочтительной солью является сукцинатная соль. Особенно предпочтительной солью является сесквисукцинатная соль. В сесквисукцинатной соли соотношение свободного основания к сукцинату составляет 1:1,5. Сукцинатная соль также известна как бутандионатная соль.

Соединения формулы I или их соли могут быть получены с помощью множества процедур, известных рядовому специалисту в данной области техники, некоторые из которых представлены ниже на схемах, в получениях и примерах. Продукты каждого этапа на приведенных ниже схемах могут быть выделены традиционными методами, хорошо известными в данной области техники, включая экстракцию, упаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. На следующих схемах все заместители, если не указано иное, являются такими, как определено ранее. Реагенты и исходные вещества общедоступны рядовым специалистам в данной области техники. Не ограничивая объем изобретения, следующие схемы, получения и примеры представлены для дополнительной иллюстрации изобретения. Дополнительно рядовому специалисту в данной области техники понятно, что соединения формулы I могут быть получены с применением исходного материала или промежуточного соединения с соответствующей необходимой стереохимической конфигурацией, которая может быть получена специалистом в данной области техники.

Определенные сокращения определены следующим образом.

"АЦН" относится к ацетонитрилу;

"ВОС" относится к трет-бутоксикарбонилу;
 "ДХМ" относится к хлористому метилу или дихлорметану;
 "ДИПЭА" относится к N,N-диизопропилэтиламину;
 "ДМФ" относится к N,N-диметилформамиду;
 "ДМСО" относится к диметилсульфоксиду;
 "ELSD" относится к испарительному детектору рассеяния света;
 "ЭР/МС" относится к масс-спектрометрии с электрораспылением;
 "EtOAc" относится к этилацетату;
 "EtOH" относится к этанолу или этиловому спирту;
 "ч" относится к часу или часам;
 "НАТУ" относится к 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиinium-3-оксида гексафторфосфату;
 "ВЭЖХ" относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии;
 "ИПС" относится к изопропиловому спирту;
 "Me" относится к метилу;
 "MeOH" относится к метанолу;
 "МТБЭ" относится к метил-трет-бутиловому эфиру;
 "мин" относится к минуте или минутам;
 "m/z" относится к отношению массы к заряду;
 "Ph" относится к фенилу;
 "КДК" относится к круглодонной колбе;
 "КТ" относится к комнатной температуре;
 "СКО" относится к селективному катионному обмену;
 "SEM" относится к стандартной ошибке среднего;
 "СЖХ" относится к сверхкритической жидкостной хроматографии;
 "ТФК" относится к трифторуксусной кислоте;
 "ТГФ" относится к тетрагидрофурану.

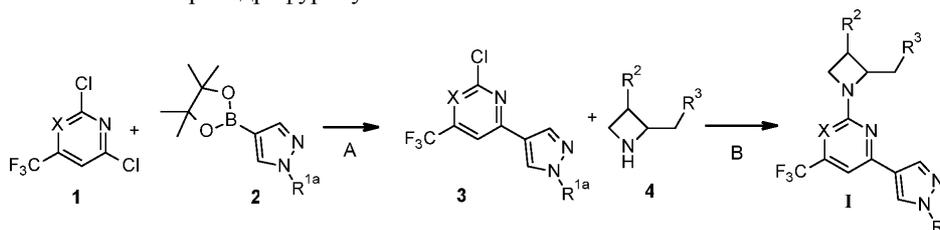
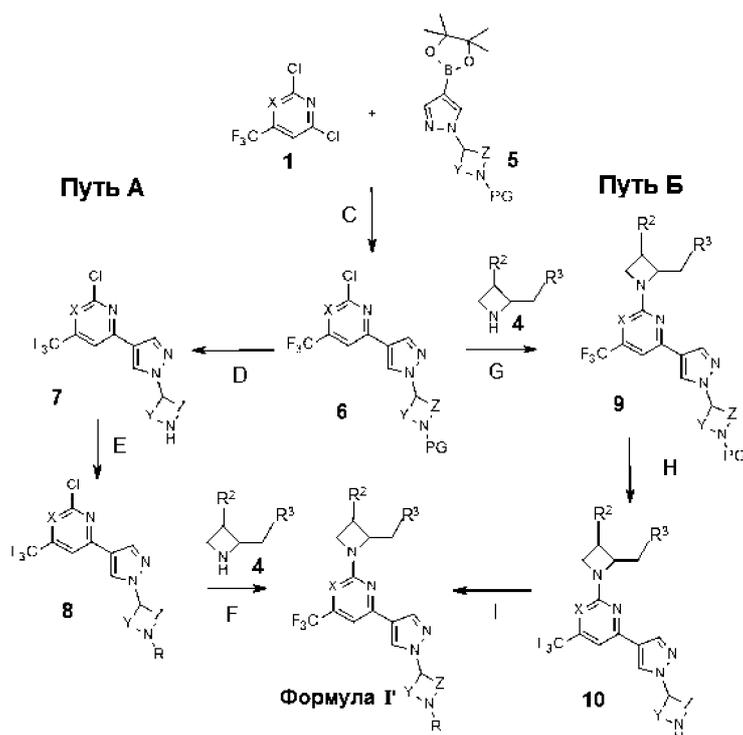


Схема 1

На схеме 1 изображен общий способ получения соединений формулы I. R^{1a} может быть таким же, что и R¹ в конечном соединении формулы I, или он может представлять собой группу, требующую преобразования для достижения R¹ формулы I. Обычные синтетические превращения R^{1a}, такие как реакции снятия защитной ВОС, гидролиза сложного эфира и амидного сочетания, можно проводить до или после этапа В. На этапе А реакция кросс-сочетания Сузуки между гетероарилдихлоридом 1 и сложным пиразолборонатным эфиром 2 дает замещенное пиразольное соединение 3. Эту реакцию проводят с использованием основания, например 2 М водного Na₂CO₃, в органическом растворителе, например 1,4-диоксане, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) или бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид, при повышенной температуре. На этапе В соединение 3 подвергают реакции нуклеофильного ароматического замещения замещенным азетидином 4 для получения соединения формулы I. Эту реакцию проводят в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре.



На схеме 2 изображено получение подгруппы соединений формулы I, в которых пиразол замещен азотсодержащим гетероциклом (формула I'). Сложный пиразолборонатный эфир 5 замещен азотсодержащим гетероциклом, как это показано на схеме 2, на которой каждый "Y" и "Z" может независимо представлять собой $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$, а "PG" представляет собой группу, защищающую азот, такую как BOC. На этапе С реакция кросс-сочетания Сузуки между гетероарилдихлоридом 1 и сложным пиразолборонатным эфиром 5 дает замещенное пиразольное соединение 6. Как описано на этапе А схемы 1, эту реакцию проводят с использованием основания, например 2 М водного Na_2CO_3 , в органическом растворителе, например 1,4-диоксане, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид, при повышенной температуре. Могут быть выбраны два разных пути, как это изображено на схеме 2 - путь А и путь Б.

В пути А с замещенного пиразольного соединения 6 снимают защиту на этапе D для получения соединения 7. Например, если "PG" представляет собой BOC, снятие защиты может быть выполнено с помощью ТФК. На этапе E гетероциклический азот соединения 7 может подвергаться реакциям замещения, например восстановительному аминированию, ацилированию или амидному сочетанию, для получения соединения 8. Такие замещения обозначены на этой схеме буквой "R". На этапе F соединение 8 подвергают реакции нуклеофильного ароматического замещения замещенным азетидином 4 для получения соединения формулы I'. Как описано на этапе В схемы 1, эту реакцию проводят в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре. Это может быть последним этапом или, в альтернативном варианте, группа R может быть подвергнута дальнейшим рутинным синтетическим превращениям, таким как удаление защитной группы.

В пути В замещенное пиразольное соединение 6 подвергается реакции нуклеофильного ароматического замещения на этапе G замещенным азетидином 4 для получения соединения 9. Это может быть достигнуто путем реакции нуклеофильного ароматического замещения замещенным азетидином 4 в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре. В альтернативном варианте, этапы С и G могут быть выполнены за одну процедуру, при которой реакция кросс-сочетания Сузуки на этапе С завершается первой, а затем к реакционной смеси добавляют азетидин 4 вместе с органическим основанием (например, ДИПЭА), а затем этап G продолжается при повышенной температуре. Защитная группа "PG" удаляется на этапе H (например, с помощью ТФК, если PG представляет собой BOC) для получения соединения 10. На этапе I азотная группа соединения 10 может подвергаться реакциям замещения, например, восстановительному аминированию, ацилированию или амидному сочетанию, для получения соединения формулы I'. Это может быть последним этапом или, в альтернативном варианте, группа R может быть подвергнута дальнейшим рутинным синтетическим превращениям, таким как удаление защитной группы.

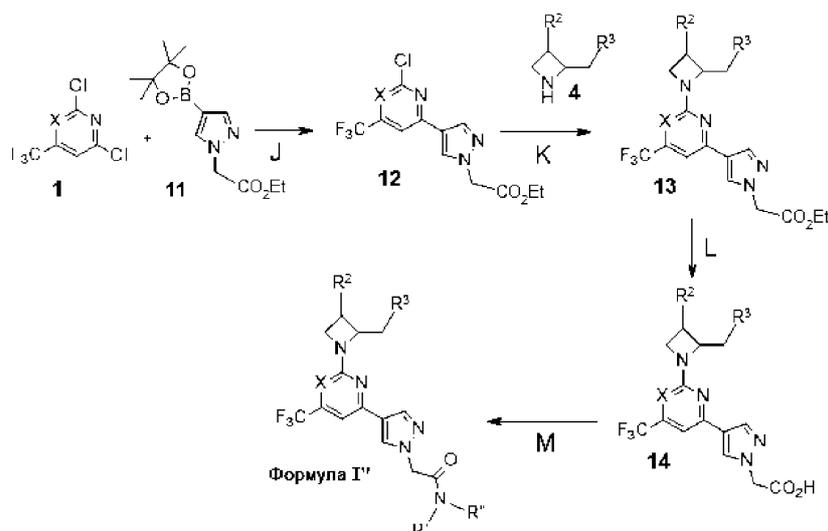


Схема 3

На схеме 3 изображено получение подгруппы соединений формулы I, в которых пиразол замещен ацетамидной группой (формула I'). На этапе J реакция кросс-сочетания Сузуки между гетероарилдихлоридом 1 и сложным пиразолборонатным эфиром 11 дает замещенное пиразольное соединение 12. Как описано на схемах 1 и 2, эту реакцию проводят с использованием основания, например 2 M водного Na_2CO_3 , в органическом растворителе, например 1,4-диоксане, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) или бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид, при повышенной температуре. На этапе K гетероарилхлорид 12 подвергается нуклеофильному ароматическому замещению азетидином 4 в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре для получения соединения 13. На этапе L гидролиз сложного эфира с использованием основания, например, гидроксида натрия, дает кислоту 14. На этапе M кислота 14 подвергается реакции амидного сочетания с амином формулы $\text{HNR}'\text{R}''$ для получения амидного соединения формулы I'. Амин $\text{HNR}'\text{R}''$ может быть циклическим (например, необязательно замещенным пиперазином). Этап M может быть последним этапом или могут происходить дополнительные рутинные синтетические преобразования, такие как удаление защитной группы.

Получения и примеры

Следующие получения и примеры дополнительно иллюстрируют различные варианты реализации данного изобретения и демонстрируют типовые способы синтеза соединения по изобретению. Реагенты и исходные материалы легко доступны или могут быть легко синтезированы рядовыми специалистами в данной области техники. Следует понимать, что получения и примеры приведены для иллюстрации, а не ограничения и что рядовыми специалистами в данной области техники могут быть осуществлены различные модификации.

ЖХ-ЭР/МС проводили на системе для жидкостной хроматографии AGILENT® HP1200. Измерения масс-спектрометрии с электрораспылением (полученные в положительном и/или отрицательном режиме) проводили на квадрупольном масс-спектрометре с масс-селективным детектором, подключенном к системе ВЭЖХ, которая может быть оснащена ELSD или нет.

Условия ЖХ-МС (низкое pH).

Колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,0×50 мм, 3,0 мкм, 110 Å;

градиент: 5-95% В в течение 1,5 мин, а затем 95% В в течение 0,5 мин;

температура колонки: $50 \pm 10^\circ\text{C}$;

скорость потока: 1,2 мл/мин;

объем впрыска: 1 мкл;

растворитель А: деионизированная вода с 0,1% HCOOH ;

растворитель В: АЦН с 0,1% муравьиной кислоты;

длина волны 200-400 и 212-216 нм.

Если ВЭЖХ оснащена ELSD, настройки являются следующими: температура испарителя 45°C , температура распылителя 40°C и расход газа 1,6 ст. л/мин.

Альтернативные условия ЖХ-МС (высокий pH).

Колонка: колонка Waters xBridge® C18 2,1×50 мм, 3,5 мкм;

градиент: 5-95% В в течение 1,5 мин, затем 95% В в течение 0,50 мин;

температура колонки: $50 \pm 10^\circ\text{C}$;

скорость потока: 1,2 мл/мин;

объем впрыска: 1 мкл;

растворитель А: 10 мМ NH₄HCO₃, рН 9;

растворитель В: АЦН;

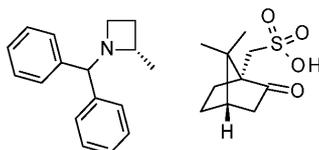
длина волны: 200-400 и 212-216 нм;

при наличии ELSD: температура испарителя 45°C, температура распылителя 40°C и расход газа 1,60 ст. л/мин.

Профили РПД кристаллических твердых веществ записывали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником CuK α и детектором Vantec, работающим при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40 2 θ° с размером шага 0,008 2 θ° и скоростью сканирования 0,5 с/шаг, используя щель расходимости 1,0 мм, неподвижную антирассеивающую щель 6,6 мм и щель детектора 11,3 мм. Сухой порошок упаковывали в кварцевый держатель образца и с помощью предметного стекла получали гладкую поверхность. Профили дифракции кристаллической формы записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристаллов определяли в MDI-Jade после полного сдвига дифрактограмм на основе внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 2 θ° . В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности дифракционных пиков могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и структура кристалла. Если присутствует влияние предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но характерные положения пиков полиморфа остаются неизменными. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Дополнительно в области кристаллографии также хорошо известно, что для любой данной формы кристалла угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться из-за изменения температуры, при которой анализируется образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае предполагается, что вариабельность положения пика, составляющая $\pm 0,2$ 2 θ° , учитывает указанные возможные отклонения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть основано на любой уникальной комбинации характеристических пиков.

Получение 1.

Соль (2S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты.



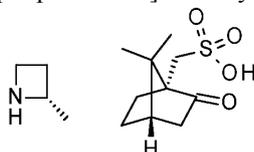
Трехгорлую КДК на 2000 мл соединяли с капельной воронкой, выпускным отверстием для азота и переходником для термометра. Сосуд продували азотом и добавляли (3R)-бутан-1,3-диол (25 г, 277 ммоль), ДИПЭА (127 мл, 731 ммоль) и АЦН (556 мл). Смесь охлаждали до -30°C. По каплям в течение 3 ч добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (101 мл, 601 ммоль) так, чтобы внутренняя температура поддерживалась от -35 до -30°C. После завершения добавления перемешивали в течение 10 мин при температуре от -35 до -30°C. По каплям в течение 5 мин добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,9 мл, 11 ммоль) так, чтобы внутренняя температура поддерживалась от -35 до -30°C. После завершения добавления перемешивали в течение 10 мин при температуре от -35 до -30°C. По каплям в течение 15 мин добавляли ДИПЭА (127 мл, 731 ммоль) так, чтобы внутренняя температура поддерживалась от -35 до -30°C. После завершения добавления перемешивали в течение 10 мин при температуре от -35 до -30°C. В отдельной колбе в атмосфере азота растворяли аминодифенилметан (48,0 мл, 270 ммоль) в АЦН (49 мл) и полученный раствор переносили в капельную воронку. Раствор амина по каплям добавляли к холодному трифлату в течение 40 мин, чтобы внутренняя температура поддерживалась в пределах от -20 до -35°C. После завершения добавления перемешивали в течение 30 мин при температуре от -35 до -30°C. Реакционную смесь переносили на водяную баню и давали ей медленно нагреться в течение 30 мин. Баню убирали и реакционной смеси давали нагреться до КТ в течение 30 мин. Сосуд переносили в колбонагреватель и реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 30 мин, затем охлаждали до КТ. Полученную смесь выливали в 1200 мл воды и экстрагировали толуолом (400 мл \times 3). Экстракты объединяли и промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в вакууме в течение ночи, затем растворяли в ДХМ (400 мл). Готовили слой из геля из диоксида кремния на воронке со спеченным слоем и уравнивали его смесью гептана/EtOAc 1:1. Раствор продукта загружали на слой из геля из диоксида кремния и промывали 1600 мл смеси гептана/EtOAc 1:1. Фильтрат концентрировали для получения маслянистого вещества красного цвета. Маслянистое вещество растворяли в MeOH (250 мл) и колбу помещали на водяную баню (~10°C). Частями добавляли L(-)-камфорсульфоновую кислоту (61,6 г, 265 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 20°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем концентрировали в вакууме до получения пенного вещества коричневого цвета.

Пенистое вещество сушили на вакуумном насосе в течение 2 ч. Пенистое вещество растворяли в ДХМ (130 мл), затем к перемешиваемому раствору через капельную воронку медленно добавляли EtOAc (1100 мл). Полученную смесь переносили в мерный химический стакан на 4000 мл и перемешивали на воздухе в течение ночи. Стакан охлаждали на ледяной бане в течение 10 мин. Осадок собирали в воронку со спеченным слоем вакуумной фильтрацией, промывая минимальным количеством ледяного EtOAc. Твердое вещество сушили на спеченном слое в течение 2 ч. Полученное твердое вещество белого цвета растворяли в минимальном количестве ДХМ, переносили в мерный химический стакан на 2000 мл и затем медленно разбавляли с помощью EtOAc, пока прозрачный раствор не становился мутным. Суспензию перемешивали в течение 4 ч на открытом воздухе. Твердые вещества собирали фильтрованием под вакуумом с применением воронки со спеченным слоем и сушили на спеченном слое в течение ночи для получения указанного в заголовке соединения (111,8 г, 238,06 ммоль, выход 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,54-10,47 (m, 1H), 7,61 (d, J=7,3 Гц, 5H), 7,47-7,37 (m, 7H), 5,85 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,37 (s, 8H), 2,99 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,77 (s, 4H); ee>98% (ВЭЖХ: Chiralcel® OJ (10 см×4,6 мм, 5 мкм), 5 мл/мин, 40°C изократический 10% EtOH (0,2% iPrNH₂)/CO₂).

Получение 2.

Соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфонат(2S)-2-метилазетидин-1-ия.

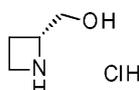


В сосуд Парра объемом 2250 мл добавляли 20 мас.% Pd(OH)₂ на угле (6,62 г). Колбу продували азотом, и добавляли MeOH (250 мл). К полученной суспензии медленно добавляли соль (2S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты (111 г, 236 ммоль), растворенную в MeOH (250 мл). Сосуд закупоривали. Продували азотом, затем водородом, и повышали давление до 60 фунтов/кв. дюйм. Реакционный сосуд энергично встряхивали в смесительном аппарате Парра в течение 15 ч при КТ. Сосуд продували азотом, и затем фильтровали реакцию смесь сквозь слой Celite®, промывая MeOH. Фильтрат концентрировали для получения твердого вещества белого цвета, и сушили под вакуумом. Твердое вещество суспендировали в 780 мл смеси МТБЭ/EtOAc 1:1 и смесь нагревали до 65°C в течение 20 ч, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрацией. Твердые вещества суспендировали в 380 мл МТБЭ и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Твердое вещество белого цвета собирали фильтрацией для получения указанного в заголовке соединения (41,5 г, 137 ммоль, выход 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,68-8,55 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,91 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,96 (t, J=4,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,43 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,36-1,26 (m, 1H), 1,05 (s, 2H), 0,75 (s, 2H).

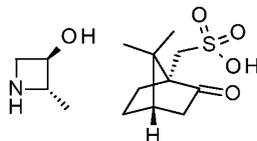
Получение 3.

(R)-2-азетидинметанола гидрохлорид.



В двухгорлую КДК, оборудованную впускным отверстием для азота, добавляли (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-карбоновую кислоту (30 г, 146 ммоль), ТГФ (300 мл) и 4-метилморфолин (17,7 мл, 161 ммоль). Смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли изобутилхлорформиат (21 мл, 161 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до КТ. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Фильтрат охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор боргидрида натрия (11,1 г, 292 ммоль) в воде (90 мл) (осторожно: выделение газа). После добавления смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли МТБЭ (300 мл) и водой (100 мл). Смесь промывали насыщенным водным NaHCO₃ (200 мл), а затем насыщенным водным NaCl (200 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха для получения маслянистого вещества (27 г). Осторожно добавляли HCl (4,0 M) в 1,4-диоксане (110 мл) (осторожно: выделение газа), и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Растворитель выпаривали в вакууме для получения указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества (16 г, 89%). Этот материал сразу использовали в способах получения 9, 11, 16 и 36.

Получение 4.
(2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновая кислота.



Этап 1.

Трехгорлую КДК на 500 мл оснащали капельной воронкой и датчиком температуры. В колбу добавляли бут-2-ен-1-ол (смесь цис/транс) (23,7 мл, 267 ммоль) и хлороформ (200 мл). Раствор охлаждали на ледяной бане, пока внутренняя температура не достигала 1,2°C. По каплям через капельную воронку добавляли бром (13,7 мл, 267 ммоль) в течение 2 ч со скоростью ~1 капля/6 с. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин. Перемешивание выключали, и реакционной смеси давали отстояться в течение 3 дней. Гасили нас. раствором Na₂S₂O₃ и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смеси давали отстояться в течение 3 дней. Органический слой удаляли, и водную фракцию экстрагировали ДХМ (×3). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения 2,3-дибромбутан-1-ола (62,3 г, 269 ммоль).

Этап 2.

Процедура А.

3-горловую КДК объемом 1 л оснащали капельной воронкой и датчиком температуры. В колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (62,3 г, 269 ммоль) и ТГФ (180 мл). Колбу помещали на водяную баню при КТ. По каплям добавляли раствор КОН (15,1 г, 269 ммоль) в воде (135 мл) через капельную воронку в течение 10 мин. Перемешивали при КТ в течение 2 ч. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc 3×150 мл. Органические слои объединяли, промывали один раз ~200 мл рассола, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Органические вещества тщательно концентрировали (100 мбар, 30°C до минимального объема, затем 10 мбар, 30°C в течение 10 мин) для получения 37 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (60 мас.%), 2,3-дибромбутан-1-ола (36 мас.%) и EtOAc (4 мас.%), что было определено с помощью ¹H ЯМР. К смеси добавляли EtOH (100 мл), аминодифенилметан (36 мл, 208,6 ммоль) и NaHCO₃ (26 г, 309 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение ночи. Охлаждали до КТ.

Процедура Б.

В первую колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (72,6 г, 313 ммоль) и ТГФ (200 мл). Колбу помещали на водяную баню при КТ. Добавляли раствор КОН (17,6 г, 314 ммоль) в воде (150 мл). Перемешали при КТ в течение ночи. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Органические слои объединяли, один раз промывали ~200 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Органический слой концентрировали в вакууме (100 мбар, 30°C до минимального объема, затем 10 мбар, 30°C в течение 10 мин) для получения 41,1 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (75 мас.%), 2,3-дибромбутан-1-ола (22 мас.%) и EtOAc (3 мас.%), что было определено с помощью ¹H ЯМР.

Во вторую колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (10 г, 43 ммоль) и ТГФ (30 мл). Колбу помещали на водяную баню при КТ. Добавляли раствор КОН (2,42 г, 43,1 ммоль) в воде (20 мл). Перемешали при КТ в течение ночи. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc 3×50 мл. Органические слои объединяли, один раз промывали ~200 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Органический слой концентрировали в вакууме (100 мбар, 30°C до минимального объема, затем 10 мбар, 30°C в течение 10 мин) для получения 5,4 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (66 мас.%), 2,3-дибромбутан-1-ола (32 мас.%) и EtOAc (2 мас.%), что было определено с помощью ¹H ЯМР.

В третью колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (10 г, 43 ммоль) и ТГФ (30 мл). Колбу помещали на водяную баню при КТ. Добавляли раствор КОН (2,42 г, 43,1 ммоль) в воде (20 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Охлаждали до КТ. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc 3×50 мл. Органические слои объединяли, промывали один раз ~200 мл рассола, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Органический слой концентрировали в вакууме (100 мбар, 30°C до минимального объема, затем 10 мбар, 30°C в течение 10 мин) для получения 5,4 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (70 мас.%), 2,3-дибромбутан-1-ола (28 мас.%) и EtOAc (2 мас.%), что было определено с помощью ¹H ЯМР.

Смеси трех реакций объединяли вместе в КДК для получения 51,9 г 2-(1-бромэтил)оксирана (73 мас.%). Добавляли EtOH (100 мл), аминодифенилметан (44 мл, 255,0 ммоль) и NaHCO₃ (32 г, 380,926 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем нагревали до 65°C и продолжали перемешивание в течение ночи. Охлаждали до КТ. Неочищенные реакционные смеси из процедур А и Б объединяли вместе для очистки. Твердые вещества удаляли фильтрацией, промывая EtOH. Фильтрат концентрировали досуха. Полученное маслянистое вещество растворяли в ДХМ. Полученный раствор дважды промывали раствором NH₄Cl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до

объема ~150 мл. Смеси давали отстояться в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле (70% МТБЭ:гексаны) для получения неочищенного 1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола (66,8 г).

ЭР/МС (m/z): 254 (M+H).

Этап 3.

1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол (66,8 г) растворяли в MeOH (608 мл). Полученный раствор очищали с помощью колонки Lux i-Cellulose 5 5×25 см, используя систему растворителей 85/15 CO₂/EtOH с 0,5% диметилэтиламина и скоростью потока 300 мл/мин для получения (2S,3R)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола (19,2 г).

Этап 4.

В КДК загружали (2S,3R)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол (19,2 г, 75,8 ммоль), L(-)-камфорсульфоновою кислоту (19 г, 80,2 ммоль), EtOH (100 мл) и Et₂O (50 мл). Смесь нагревали до тех пор, пока почти все твердые частицы не растворились, затем кратковременно обрабатывали ультразвуком. Смесь нагревали до кипения, затем охлаждали до КТ и хранили в морозильной камере в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали большим объемом Et₂O и сушили при пониженном давлении для получения (2S,3R)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола, [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновою кислоты (31,9 г, 65,7 ммоль).

Этап 5.

В КДК загружали 20%-ный гидроксид палладия на угле (50 мас.% воды) (2 г). Катализатор смачивали небольшим объемом EtOH. К суспензии добавляли частичный раствор (2S,3R)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола; [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновою кислоты (20 г, 41,2 ммоль) в EtOH (400 мл). Суспензию барботировали азотом в течение 5 мин, а затем кратковременно барботировали водородом. Реакционную смесь перемешивали в баллоне с водородом до тех пор, пока весь исходный материал не исчез согласно анализу ЖХ-МС. Реакционную смесь отфильтровывали сквозь слой из Celite®.

Во второй колбе, используя ту же процедуру, гидрировали (2S,3R)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол; [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновою кислоту (10 г, 20,6 ммоль) с 20%-ным гидроксидом палладия на угле (50 мас.% воды) (1 г) в EtOH (200 мл).

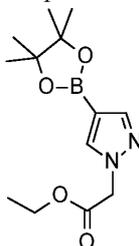
В третьей колбе, используя ту же процедуру, гидрировали (2S,3R)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол; [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновою кислоту (2 г, 4,12 ммоль) с 20%-ным гидроксидом палладия на угле (50 мас.% воды) (0,2 г) в EtOH (40 мл).

Три фильтрата объединяли вместе и концентрировали в вакууме. Материал суспендировали в n-гептане и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, а затем твердые вещества собирали фильтрацией. Последовательность ультразвуковой обработки и фильтрации повторяли еще четыре раза. Твердое вещество сушили в вакууме в течение ночи для получения указанного в заголовке соединения (20,11 г, выход 53% за 5 этапов).

¹H ЯМР (399,85 МГц, MeOD): δ 4,35-4,25 (m, 2H), 4,07 (dd, J=6,9, 10,6 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=7,0, 10,6 Гц, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,79 (d, J=14,9 Гц, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,92 (d, J=18,4 Гц, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Получение 5.

Этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил)ацетат.

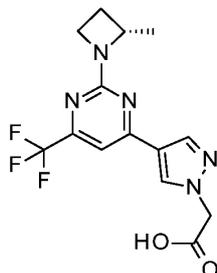


В КДК на 500 мл загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (15 г, 77,32 ммоль), АЦН (150 мл), калия карбонат (32,06 г, 232,0 ммоль) и этилбромацетат (9,09 мл, 81,2 ммоль). Суспензию перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разделили между EtOAc (300 мл) и водой (250 мл). Слои разделили, и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным хлоридом натрия (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения маслянистого вещества светло-желтого цвета. Очищали хроматографией на силикагеле с применением градиента от 0 до 5% MeOH в ДХМ для получения указанного в заголовке соединения (16,8 г, выход 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,14 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,26 (m, 12H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 6.

2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]уксусная кислота.



В КДК на 2000 мл загружали этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил)ацетат (39,15 г, 132,8 ммоль), 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (27,9 г, 126 ммоль), 1,4-диоксан (800 мл), водный Na₂CO₃ (2 М, 200 мл, 400 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (2,8 г, 4,0 ммоль). Смесь нагревали до 85°C. Через 2 ч смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разделяли на две части и обрабатывали в соответствии со следующими методами.

Метод А.

К первой порции реакционной смеси добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (18,69 г, 59,75 ммоль) и нагревали до 70°C в течение 2,5 ч. Охлаждали до КТ. Добавляли водный NaOH (2 М, 166 мл, 332 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли EtOAc (500 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь подкисляли до pH 7, используя водную HCl (5 М), и экстрагировали EtOAc (4×250 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (125 мл), и по каплям добавляли гептан (125 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали смесью ДХМ/гептана 1:1 (50 мл). Твердое вещество сушили на воздухе.

Метод Б.

Вторую порцию реакционной смеси концентрировали в вакууме для удаления 1,4-диоксана. Смесь разделили между EtOAc и водой. Водный слой отделили, и органический слой концентрировали досуха. В колбу, содержащую остаток, добавляли 1,4-диоксан (420 мл), водный Na₂CO₃ (2 М, 75 мл, 150 ммоль) и соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (18,69 г, 59,75 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до КТ. Добавляли водный NaOH (2 М, 125 мл, 250 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Добавляли EtOAc (500 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу отделяли и оставляли отстаиваться в течение ночи. Водную смесь подкисляли до pH 7, используя водную HCl (5 М), и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения твердого вещества.

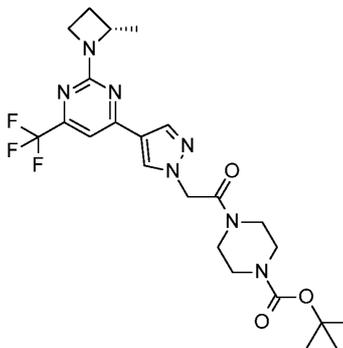
Метод очистки.

Продукты из методов А и Б объединяли и растворяли в ТГФ (485 мл). Добавляли тиоловую смолу SiliaMetS® (32 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (31,7 г, 72%).

ЭР/МС (m/z): 342 (M+H); 340 (M-H).

Получение 7.

Трет-бутил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат.



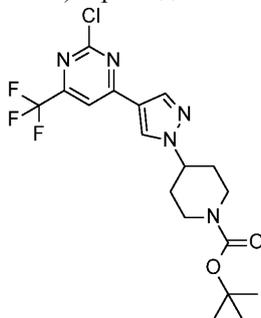
В КДК на 1 л загружали 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]уксусную кислоту (31,7 г, 91,0 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (20,5 г, 109 ммоль) и ДХМ (320 мл). К полученному раствору добавляли Et₃N (25,6 мл, 182 ммоль), а затем по

каплям раствор ангидрида 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (50 мас.% в EtOAc, 68 мл, 114,2 ммоль). Перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали водой (500 мл), а затем насыщенным водным NaCl. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в высоком вакууме для получения указанного в заголовке соединения (52,5 г, чистота оценивается в 88 мас.%, исходя из теоретического количественного выхода продукта).

ЭР/МС (m/z): 510 (M+H); 508 (M-H).

Получение 8.

Трет-бутил-4-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

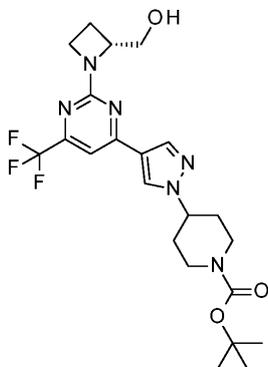


В пробирку для микроволновой печи добавляли 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (0,7 г, 3,05 ммоль) и 1,4-диоксан (15 мл). К раствору добавляли трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,55 г, 4,0 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,195 г, 0,17 ммоль) и водный Na₂CO₃ (2 М, 5,5 мл, 11 ммоль). Пробирку герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе при 85°C в течение 1 ч. Во второй пробирке проводили ту же реакцию в том же масштабе. Реакционные смеси объединяли в делительной воронке. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,33 г, 88%).

ЭР/МС (m/z): 432, 434 (M+H); 430, 432 (M-H).

Получение 9.

Трет-бутил-4-[4-[2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

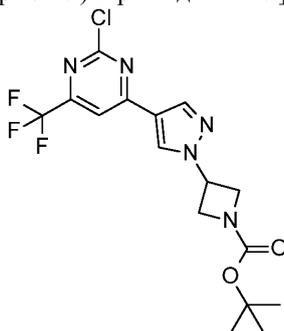


В трех отдельных пробирках для микроволнового реактора смешивали трет-бутил-4-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,3 ммоль) и 1,4-диоксан (16 мл). Добавляли гидрохлорид (R)-2-азетидинметанола (0,52 г, 4,3 ммоль) и ДИПЭА (1,6 мл, 9,3 ммоль). Пробирки герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2,5 ч. Полученные реакционные смеси объединяли, затем смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO₃ и дважды экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 10 до 80% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения в виде пенного вещества белого цвета (3,2 г, 95%).

ЭР/МС (m/z): 483 (M+H).

Получение 10.

Трет-бутил-3-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат.

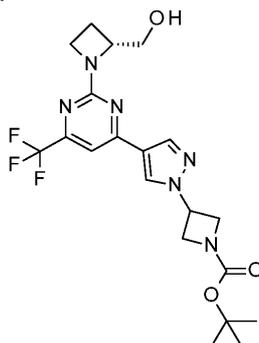


В пробирку для микроволнового реактора добавляли 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (0,50 г, 2,30 ммоль), 1,4-диоксан (22 мл) и воду (2 мл). К раствору добавляли трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (0,630 г, 1,71 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,20 г, 0,26 ммоль) и K_2CO_3 (500 мг, 3,67 ммоль). Пробирку герметизировали и перемешивали при КТ в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь загружали в картридж с диоксидом кремния, сушили в вакуумной печи, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 45% EtOAc/гексана) для получения указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества светло-коричневого цвета (0,375 г, 49%).

ЭР/МС (m/z): 348 (M+H⁺Bu); 402 (M-H).

Получение 11.

Трет-бутил-3-[4-[2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат.

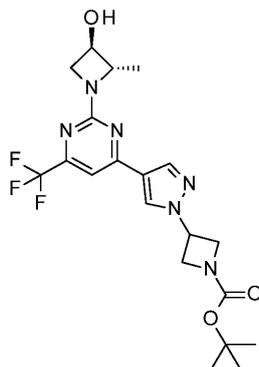


В пробирке смешивали трет-бутил-3-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (190 мг, 0,47 ммоль) и ТГФ (18 мл). Добавляли (R)-2-азетидинметанола гидрхлорид (150 мг, 1,23 ммоль) и ДИПЭА (1,0 мл, 5,7 ммоль). Пробирку герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч 40 мин. После охлаждения до КТ неочищенную реакционную смесь загружали в картридж с диоксидом кремния, сушили в вакуумной печи и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 80% (5% MeOH/EtOAc)/гексанов для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (153 мг, 72%).

ЭР/МС (m/z): 455 (M+H).

Получение 12.

Трет-бутил-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат.



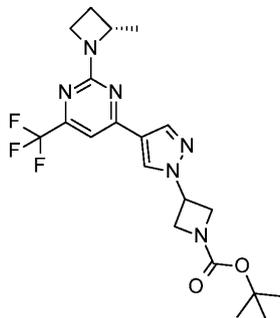
Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в получении 11, используя (2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метансульфоновую ки-

слоту.

ЭР/МС (m/z): 455 (M+H).

Получение 13.

Трет-бутил-3-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат.

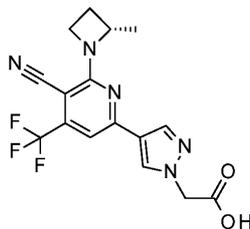


Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в получении 11, используя соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле, используя 45% EtOAc/гексанов.

ЭР/МС (m/z): 439 (M+H).

Получение 14.

2-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]уксусная кислота.

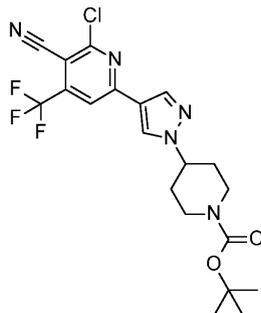


В КДК загружали этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил)ацетат (2,95 г, 10,5 ммоль), 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (2 г, 8,3 ммоль), 1,4-диоксан (52,4 мл) и водный Na₂CO₃ (2 М, 13,3 мл, 26,6 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 10 мин. Добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (191 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16,5 ч. Колбу оснащали обратным холодильником и добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (2,73 г, 9,10 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли водный NaOH (2 М, 21 мл, 42 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Органический растворитель выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл), и воду отцеживали от твердого вещества. Этот процесс повторяли с водой (50 мл) два раза. Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и сушили на воздухе в течение ночи. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (30,4 мл) и водную лимонную кислоту (6,5 мас.%, 30,4 мл). Перемешивали в течение 5 мин, а затем разделяли слои. Органический слой промывали водной лимонной кислотой (6,5 мас.%, 30,4 мл). Органический раствор сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (3,14 г, чистота оценивается в 97 мас.% исходя из теоретического количественного выхода продукта).

ЭР/МС (m/z): 366 (M+H); 364 (M-H).

Получение 15.

Трет-бутил-4-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат.



Метод А.

В пробирку для микроволнового реактора добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-

карбонитрил (497 мг, 2,063 ммоль), трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (867,2 мг, 2,3 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорида и ДХМ (91,2 мг, 0,109 ммоль), водный карбонат калия (3 М раствор, 2,1 мл, 6,3 ммоль) и 1,4-диоксан (10,5 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 мин, герметизировали и нагревали до 80°C. Через 1 ч охлаждали до КТ. Смесь фильтровали через слой Celite® и промывали EtOAc. Остаток концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 15 до 40% EtOAc в гексанах, затем быстро сушили в вакууме при 35°C для получения указанного в заголовке соединения (705 мг, 64%).

ЭР/МС (m/z): 454, 456 (M-H).

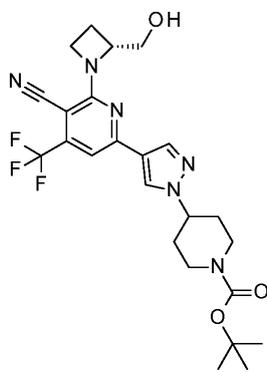
Метод Б.

В КДК добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (1,07 г, 4,44 ммоль) и 1,4-диоксан (25 мл). Добавляли трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2,08 г, 5,51 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (200 мг, 0,17 ммоль) и водный Na₂CO₃ (2 М, 8,5 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и нагревали при 85°C в течение 1,5 ч. Из реакционной смеси отцеживали органическую фазу и неочищенную реакционную смесь разделяли на два равных количества для использования в получениях 16 и 17.

ЭР/МС (m/z): 454 (M-H).

Получение 16.

Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

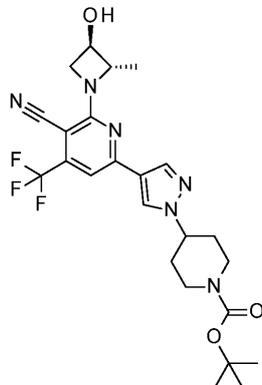


В пробирку для микроволнового реактора добавляли ¹/₂ неочищенного продукта реакции из метода Б получения 15, (R)-2-азетидинметанола гидрохлорид (0,5 г, 4 ммоль), ДИПЭА (1,6 мл, 9,2 ммоль) и дополнительное количество 1,4-диоксана (16 мл). Суспензию нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали до неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 50 до 80% EtOAc/гексанов, и снова очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 2 до 5% ИПС/ДХМ, для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета (264 мг, 26%).

ЭР/МС (m/z): 507 (M+H).

Получение 17.

Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

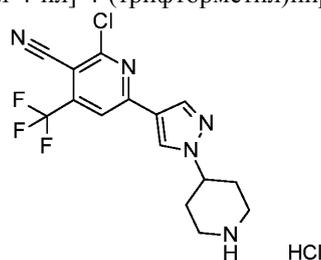


Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в получении 16, используя вторую ¹/₂ неочищенного продукта реакции из получения 15 и (2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновую кислоту.

ЭР/МС (m/z): 507 (M+H).

Получение 18.

2-хлор-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид.

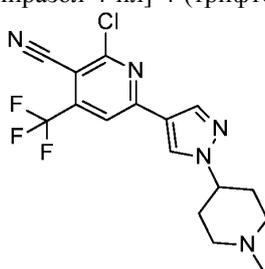


В пробирку добавляли трет-бутил-4-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (705 мг, 1,5 ммоль), 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл, 6,0 ммоль) и ДХМ (1,5 мл). Смесь перемешивали при КТ. Через 1 ч смесь концентрировали в вакууме, и остаток сушили в вакууме в течение ночи для получения указанного в заголовке соединения (608 мг), которое использовали как есть без дополнительной очистки в получении 19 и 20.

ЭР/МС (m/z): 356, 358 (свободное основание M+H).

Получение 19.

2-хлор-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

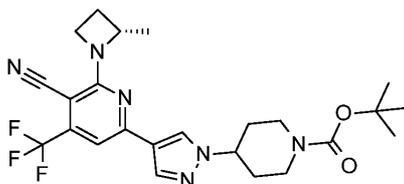


В пробирку добавляли 2-хлор-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (303,3 мг, 0,74 ммоль), 13,3 М формальдегида в воде (0,2 мл, 3 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (378 мг, 1,73 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (6,0 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Экстракты объединяли и концентрировали в вакууме для получения указанного в заголовке соединения (285 мг, выход 99%).

ЭР/МС (m/z): 370, 372 (M+H).

Получение 20.

Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

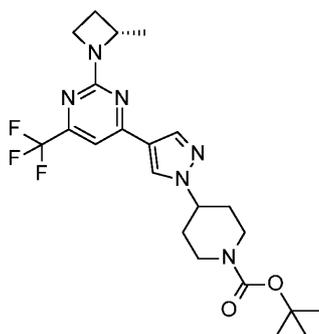


Указанное в заголовке соединение получают из 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила и трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, используя по существу ту же процедуру, что и в примере 10 ниже.

ЭР/МС (m/z): 491 (M+H).

Получение 21.

Трет-бутил-4-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

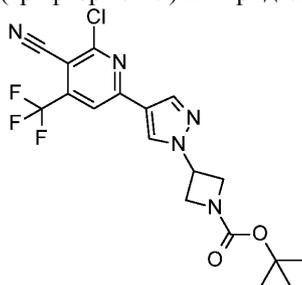


2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (0,258 г, 1,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл) и добавляли трет-бутил-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,591 г, 1,52 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,059 ммоль) и 2 М водный карбонат натрия (2,2 мл, 4,4 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Охлаждали до КТ и добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (0,414 г, 1,36 ммоль) и ДИПЭА (0,6 мл, 3,4 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли, высушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (215 мг, 41%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЭР/МС (m/z): 467 (M+H).

Получение 22.

Трет-бутил-3-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат.

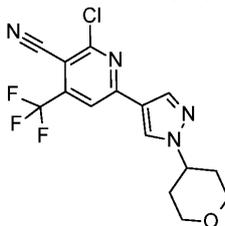


В пробирку добавляли 3-циано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиримидин (0,360 г, 1,49 ммоль), 1,4-диоксан (7,5 мл), трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (0,727 г, 1,98 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (95 мг, 0,08 ммоль) и 2 М водный карбонат натрия (2,8 мл, 5,6 ммоль, 2 моль/л). Сосуд герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе при 85°C в течение 1 ч. Разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 90% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (0,609 г, 95%).

ЭР/МС (m/z): 426, 428 (M-H).

Получение 23.

2-хлор-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиримидин-3-карбонитрил.

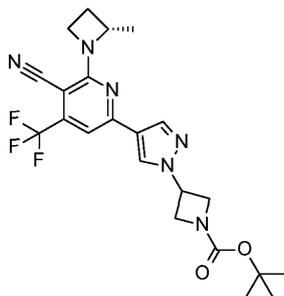


Указанное в заголовке соединение получают из 1-тетрагидропиран-4-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола, используя по существу ту же процедуру, что и в получении 22.

ЭР/МС (m/z): 357, 359 (M+H).

Получение 24.

Трет-бутил-3-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат.



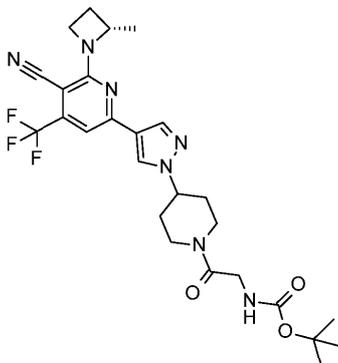
Трет-бутил-3-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (603 мг, 1,410 ммоль) растворяли в ТГФ (18 мл). Добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (519 мг, 1,711 ммоль) и ДИПЭА (0,75 мл, 4,3 ммоль),

затем смесь нагревали при 130°C в течение 2,5 ч. Растворитель выпаривали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (498 мг, 76%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЭР/МС (m/z): 463 (M+H), 461 (M-H).

Получение 25.

Трет-бутил-N-[2-[4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]карбамат.

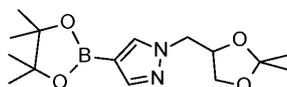


2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (0,129 г, 0,330 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл). Добавляли 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусную кислоту (69 мг, 0,39 ммоль), НАТУ (0,175 г, 0,460 ммоль) и ДИПЭА (0,18 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на С18, связанной с диоксидом кремния, (растворитель А=10 мМ водный бикарбонат аммония, растворитель В=АЦН; градиент от 10 до 91% В) для получения указанного в заголовке соединения (129 мг, 71%).

ЭР/МС (m/z): 548 (M+H).

Получение 26.

1-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол.

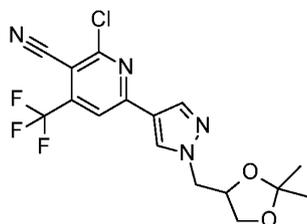


4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,500 г, 2,50 ммоль) суспендировали в ДМФ (10 мл), затем добавляли 4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан (0,73 мл, 5,0 ммоль) и карбонат цезия (1,64 г, 5,03 ммоль). Смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали четыре раза насыщенным водным NaCl, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали для получения указанного в заголовке соединения (780 мг), которое использовали далее без дополнительной очистки.

ЭР/МС (m/z): 309 (M+H).

Получение 27.

2-хлор-6-[1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

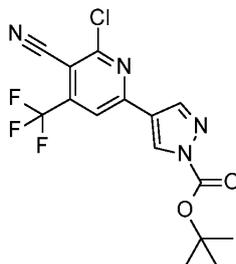


3-Циано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин (0,352 г, 1,46 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (7,3 мл). Добавляли 1-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,602 г, 1,89 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,715 г, 0,619 ммоль) и водный 2 М карбонат натрия (2,8 мл, 5,6 ммоль). Смесь продували азотом в течение 15 мин, затем нагревали до 85°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 40% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (207 мг, 36%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЭР/МС (m/z): 387, 389 (M+H).

Получение 28.

Трет-бутил-4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-карбоксилат.

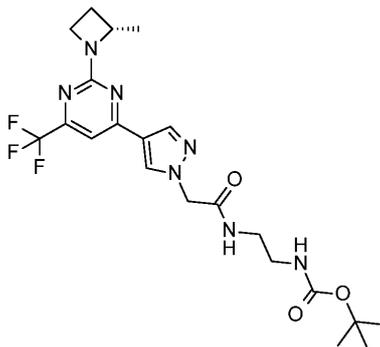


В пробирке объединяли 3-циано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин (195 мг, 0,785 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (250 мг, 0,85 ммоль), 2 М водный карбонат натрия (2,5 мл, 5,0 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл). Реакционную смесь дегазировали при КТ, барботируя азот через реакционную смесь при перемешивании в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (185 мг, 0,240 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 25 до 50% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (40 мг, 14%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

ЭР/МС (m/z): 271, 273 (M-H-BOC).

Получение 29.

Трет-бутил-N-[2-[[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]амино]этил]карбамат.

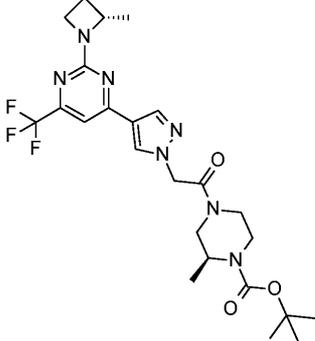
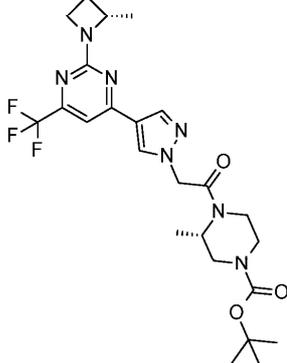
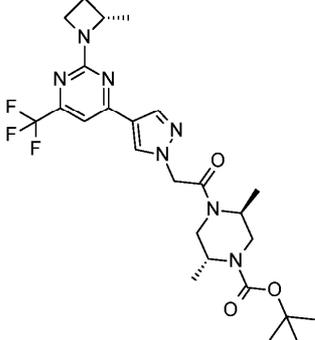
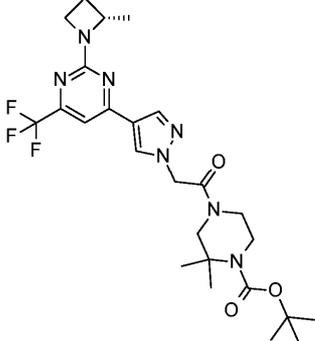


В пробирку добавляли 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]уксусную кислоту (200 мг, 0,586 ммоль), ДМФ (2 мл), ДИПЭА (0,31 мл, 1,76 ммоль), НАТУ (0,267 г, 0,703 ммоль) и N-BOC-этилендиамин (0,102 мл, 0,644 ммоль). Перемешивали в течение 8 ч при КТ, затем очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворители - 10 мМ водный бикарбонат аммония, pH 10/5% MeOH (растворитель А) и АЦН (растворитель В); предколонка - Waters ВЕН HILIC 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15×30 мм; колонка: Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 10 мм с использованием встроенного нагревателя при 50°C; градиент от 33 до 67% В) для получения указанного в заголовке соединения (179 мг, 63%).

ЭР/МС (m/z): 484 (M+H).

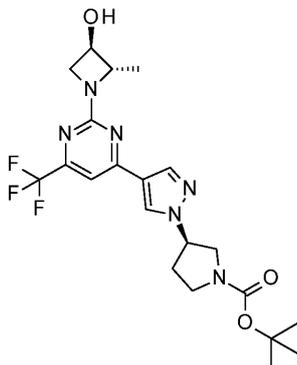
Соединения, приведенные в табл. 1, получают, используя по существу ту же процедуру, что и в получении 29, и соответствующий коммерчески доступный амин.

Таблица 1

Номер Получения	Название	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
30	<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i>)-2-метил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		524
31	<i>трет</i> -бутил-(3 <i>S</i>)-3-метил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		524
32	<i>трет</i> -бутил-(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диметил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		538
33	<i>трет</i> -бутил-2,2-диметил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		538

Получение 34.

Трет-бутил-(3R)-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиазол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

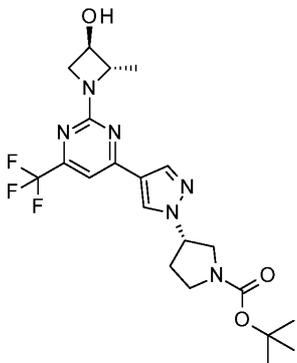


В реакционном сосуде объединяли 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (600 мг, 2,71 ммоль) с (R)-трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилатом (1 г, 2,67 ммоль), 2 М водным карбонатом натрия (3 мл, 6 ммоль) и бис(трифенилфосфин)дихлоридом палладия (II) (50 мг, 0,068 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Смесь дегазировали азотом и нагревали при 80°C в течение 2 ч. Разбавляли EtOAc (75 мл), промывали водой и насыщенным водным NaCl. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток объединяли в пробирке с (2S,3R)-2-метилазетидин-3-олом [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты (420 мг, 1,32 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДИПЭА (0,7 мл, 4 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Реакционную смесь наносили непосредственно на силикагель и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 80% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (570 мг, 92%) в виде беловатого пенистого вещества.

ЭР/МС (m/z): 469 [M+H].

Получение 35.

Трет-бутил-(3S)-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиазол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

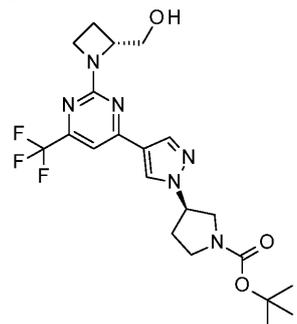


Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в получении 34, используя (S)-трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

ЭР/МС (m/z): 469 [M+H].

Получение 36.

Трет-бутил-3-[(1R)-4-[2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиазол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

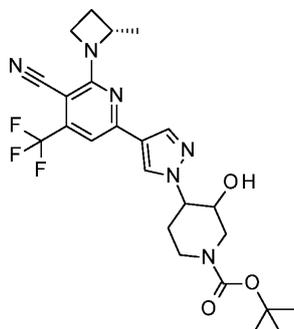


Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в получении 34, используя (R)-2-азетидинметанола гидрохлорид.

ЭР/МС (m/z): 469 [M+H].

Получение 37.

Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат.

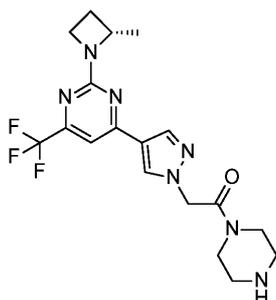


В пробирку добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (560 мг, 2,9 ммоль), трет-бутил-7-окса-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4-карбоксилат (580 мг, 2,9 ммоль), ДМФ (10 мл) и карбонат цезия (1,7 г, 5,2 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения неочищенного трет-бутил-3-гидрокси-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг). Этот материал помещали в КДК и добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиримидин-3-карбонитрил (300 мг, 1,2 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и 2 М водный карбонат натрия (1,3 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь дегазировали при КТ, барботируя азот через реакцию смесь при перемешивании в течение 5 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (80 мг, 0,06 ммоль) и дегазировали в течение дополнительных 3 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли ДИПЭА (0,6 мл, 3 ммоль) и соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (410 мг, 1,4 ммоль). Перемешивали в течение 30 мин при КТ, а затем нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, градиент от 10 до 100% АЦН/10 mM водного карбонат аммония+5% метанол) для получения указанного в заголовке соединения (95 мг, 15%).

ЭР/МС (m/z): 507 (M+H).

Пример 1.

2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанон.

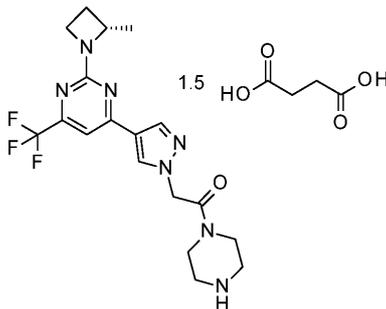


В КДК на 2 л загружали трет-бутил-4-[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат (47,0 г, 89,5 ммоль) и добавляли ДХМ (470 мл). К смеси по каплям добавляли ТФК (60 мл, 778 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 19 ч. Добавляли дополнительное количество ТФК (8 мл, 110 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 18 ч. Медленно добавляли реакцию смесь в колбу, содержащую охлажденный водный NH₄OH (35 мас.%, 150 мл, 1300 ммоль). Слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (400 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ИПС (400 мл) и концентрировали в вакууме для получения указанного в заголовке соединения в виде беловатого пенистого вещества (32 г, 84%).

ЭР/МС (m/z): 410 (M+H).

Пример 1а.

2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанона сесквисуццинат.



В реактор добавляли 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанон (959 г, 2,34 моль), а затем ИПС (11,5 л). Добавляли янтарную кислоту (550 г, 4,69 моль) и смесь нагревали до 70-80°C, чтобы получить раствор. Смесь перемешивали при температуре от 70 до 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до 25°C в течение 6 ч. Смесь отфильтровывали и промывали ИПС (1 л). Полученные твердые вещества сушили при 40-50°C в течение 6 ч для получения указанного в заголовке соединения (1070 г, 78%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 4H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,37 (s, 6H - сукцинатные метиленовые группы, 1,5 экв.), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,50 (d, J=4 Гц, 3H).

ЭР-МС высокого разрешения (m/z): теоретически 410,1911 (свободное основание M+H), наблюдаемое 410,1916.

Пики РИД из примера 1а приведены в табл. 2.

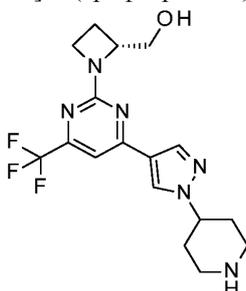
Таблица 2

Пики порошковой рентгеновской дифракции примера 1а

Пик	Угол (° 2-тета)	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	12,1	27,5 %
2	14,1	22,7 %
3	16,3	33,3 %
4	17,7	30,5 %
5	18,9	100,0 %
6	20,0	22,1 %
7	20,5	53,8 %
8	21,3	44,9 %
9	22,0	36,6 %
10	24,3	23,2 %

Пример 2.

[(2R)-1-[4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол.

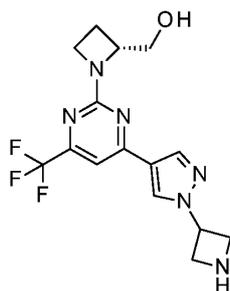


Трет-бутил-4-[4-[2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2,55 г, 5,28 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли ТФК (10 мл, 132 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем наносили непосредственно на смолу для СКО. Смолу промывали MeOH, а затем аммиаком в растворе MeOH (7 М). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 9% (7 М аммиака/MeOH)/ДХМ, для получения указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (2,02 г, 94%).

ЭР/МС (m/z): 383 (M+H); 381 (M-H).

Пример 3.

[(2R)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол.

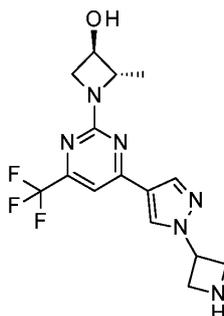


Трет-бутил-3-[4-[2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,336 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл) и добавляют ТФК (5 мл, 66 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при КТ. Остаток выпаривали совместно с ДХМ и сушили в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А=10 мМ водный бикарбонат аммония, рН 10/ 5% MeOH, растворитель В=АЦН; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15×30 мм) для получения указанного в заголовке соединения (67 мг, 40%) в виде порошка белого цвета.

ЭР/МС (m/z): 355 (M+H); 353 (M-H).

Пример 4.

(2S,3R)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-метилазетидин-3-ол.

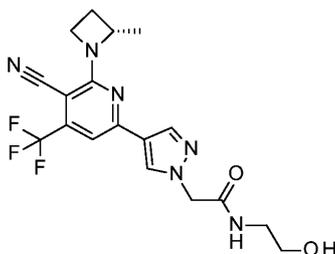


Трет-бутил-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,336 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл) и добавляли ТФК (5 мл, 66 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при КТ. Остаток выпаривали совместно с ДХМ и сушили в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А=10 мМ водный NH₄HCO₃ с 5% MeOH, рН 10, растворитель В=АЦН; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15×30 мм) для получения указанного в заголовке соединения (79 мг, 57%) в виде порошка белого цвета.

ЭР/МС (m/z): 355 (M+H); 353 (M-H).

Пример 5.

2-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид.



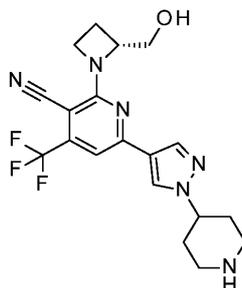
2-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]уксусную кислоту (351 мг, 0,96 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл) и добавляли НАТУ (482 мг, 1,24 ммоль), этаноламин (0,1 мл, 2 ммоль) и ДИПЭА (0,5 мл, 3 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 д. Реакционную смесь сразу очищали обращенно-фазовой хроматографией (диоксид кремния, связанный с C18), используя градиент от 5 до 95% MeCN/водного (NH₄)₂CO₃ (10 мМ), для получения указанного в заголовке

соединения (110 мг, 28%).

ЭР/МС (m/z): 409 (M+H); 407 (M-H).

Пример 6.

2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

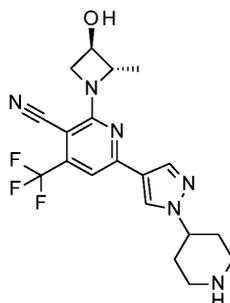


Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (264 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). К реакционной смеси одной порцией добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ, и реакционную смесь концентрировали. Реакционный материал разбавляли MeOH (1 мл) и добавляли насыщенный водный NaHCO₃, чтобы получить pH~8. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (40 г, C18, градиент 20-100% АЦН/10 мМ водного (NH₄)₂CO₃ с 5% MeOH) для получения указанного в заголовке соединения (135,5 мг, 64%).

ЭР/МС (m/z): 407 (M+H).

Пример 7.

2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

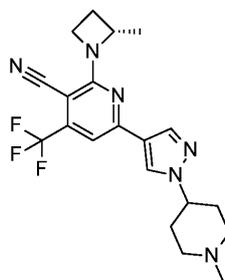


Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,43 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). К реакционной смеси одной порцией добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ, и реакционную смесь концентрировали. Реакционный материал разбавляли MeOH (1 мл) и добавляли насыщенный водный NaHCO₃, чтобы получить pH~2. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (40 г, C18, градиент 20-100% АЦН/10 мМ водного (NH₄)₂CO₃ с 5% MeOH) для получения указанного в заголовке соединения (127 мг, 72%).

ЭР/МС (m/z): 407 (M+H).

Пример 8.

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.



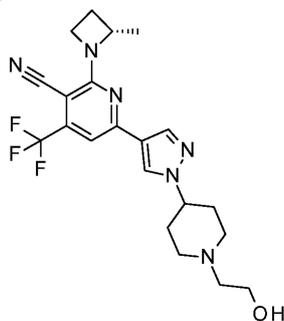
В пробирку добавляли 2-хлор-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (261 мг, 0,68 ммоль), соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (338 мг, 1,1 ммоль), ДИПЭА (0,4 мл, 2 ммоль) и ТГФ (3,7 мл). Пробирку герметизировали и нагревали при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и 1 Н водным HCl. Водную фазу нейтрализовали 1 Н NaOH, затем трижды экстрагировали ДХМ. Органиче-

ские экстракты смешивали. Сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Материал сушили при 50°C в вакуумном сушильном шкафу в течение 1 ч. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 5 до 10% MeOH/ДХМ, фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и сушили в вакуумной печи при 50°C в течение ночи. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А=10 mM водный бикарбонат аммония с 5% MeOH, растворитель В=АЦН; колонка - Xbridge™ 30×75 мм 5 мкм, 45 мл/мин; градиент - от 5 до 100% В) для получения указанного в заголовке соединения (73 мг, 26%).

ЭР/МС (m/z): 405 (M+H).

Пример 9.

6-[1-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.



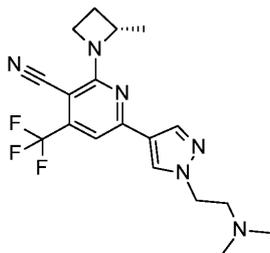
В пробирку на 20 мл добавляли гидрохлорид 2-хлор-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (304,3 мг, 0,63 ммоль), 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиацетальдегид (219 мг, 1,19 ммоль), ДИПЭА (0,52 мл, 3,1 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (277,2 мг, 1,3 ммоль) и ДХМ (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиацетальдегид (219 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли насыщенный раствор водного бикарбоната натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 40 до 70% EtOAc в гексанах, для получения 6-[1-[1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (220 мг, 58%).

В пробирку добавляли 6-[1-[1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (175 мг, 0,289 ммоль), соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (136 мг, 0,45 ммоль), ДИПЭА (0,15 мл, 0,85 ммоль) и ТГФ (1,5 мл, 18 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 130°C в течение 60 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и 1 N HCl, органический слой удаляли и водный слой трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (1,3 мл), и смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли 1 M фторид тетрабутиламмония в ТГФ (0,37 мл, 0,37 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 100% гексанов, затем используя градиент от 1 до 10% (0,7 N аммиака в MeOH)/ДХМ, для получения указанного в заголовке соединения (93 мг, 73%).

ЭР/МС (m/z): 435 (M+H).

Пример 10.

6-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.



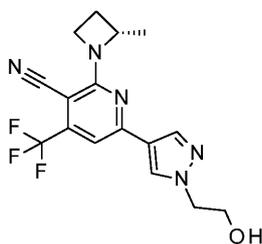
В реакционный сосуд добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (250 мг, 1,04 ммоль), N,N-диметил-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанамин (271 мг, 1,07 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл), водный карбонат калия (3 M, 1,04 мл 3,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (40 мг, 0,052 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 80°C в течение 2 ч, затем смесь охлаждали до КТ. Фильтровали через 3 г картридж

Celite® с помощью EtOAc для элюирования. Фильтрат концентрировали упариванием. К остатку добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (378 мг, 1,24 ммоль), ДИПЭА (0,9 мл, 5,2 ммоль) и ДМСО (10 мл). Смесь нагревали при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и загружали в картридж Strata-XL® (8 г; предварительно промытый MeOH, высушенный, а затем промытый водой). Картридж промывали водой, а затем смесью MeOH/воды 1:1 и элюенты удаляли. Продукт элюировали MeOH, затем ДХМ и, наконец, смесью ДХМ/MeOH 1:1, объединяя элюированные фракции. Объединенные фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А=10 мМ водный бикарбонат аммония с 5% MeOH pH 10, растворитель В=АЦН; предколонка - Waters VEN HILIC 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой VEN HILIC 15×30 мм; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15×30 мм с использованием встроенного нагревателя при 50°C; градиент от 33 до 100% В) для получения указанного в заголовке соединения (53 мг, 13%).

ЭР/МС (m/z): 379 (M+H).

Пример 11.

6-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

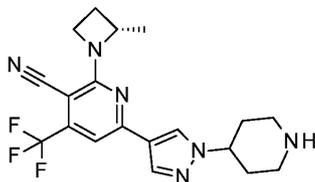


Указанное в заголовке соединение по существу получали, используя метод, описанный в примере 10, с 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанолом.

ЭР/МС (m/z): 352 (M+H).

Пример 12.

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

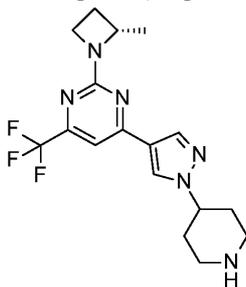


Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,99 г, 4,06 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и медленно добавляли ТФК (10 мл, 132,3 ммоль). Перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем реакционную смесь загружали в четыре 10 г картриджа для СКО. Картриджи промывали MeOH, а затем 7 Н аммиаком в MeOH. Основные промывные воды концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на С18, связанной с диоксидом кремния (растворитель А: 10 мМ бикарбонат аммония с 5% MeOH; растворитель В: АЦН; градиент: 10-71 % растворителя В) для получения указанного в заголовке соединения (709 мг, 45%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЭР/МС (m/z): 391 (M+H).

Пример 13.

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин.



Трет-бутил-4-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (0,213 г, 0,457 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТФК (1 мл). Смесь перемешивали в течение 25 мин, затем реакционную смесь загружали непосредственно в 10 г картридж для СКО. Картридж промывали MeOH, а затем элюировали 7 Н аммиаком в MeOH. Основные

промывные воды концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (129 мг, 77%).

ЭР/МС (m/z): 367 (M+H).

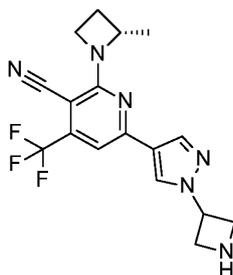
Примеры в табл. 3 получали, используя по существу метод, описанный в примере 13, и соответствующий защищенный амин.

Таблица 3

Номер примера	Название	Структура	ЭР/МС (m/z): (M+H)
14	(2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол		369
15	(2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол		369
16	[(2R)-1-[4-[1-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол		369

Пример 17.

6-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиримидин-3-карбонитрил.

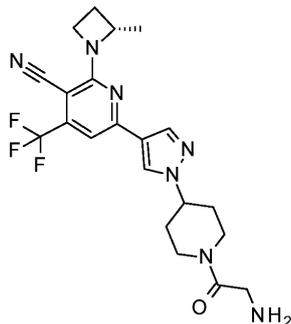


Указанное в заголовке соединение получали по существу, используя ту же процедуру, что и в примере 12, начиная с трет-бутил-3-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиримидил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата. Очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А - 10 мМ водный бикарбонат аммония с 5% MeOH, растворитель В - АЦН; градиент от 35 до 59% В; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм) для получения указанного в заголовке соединения.

ЭР/МС (m/z): 363 (M+H).

Пример 18.

6-[1-[1-(2-аминоацетил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

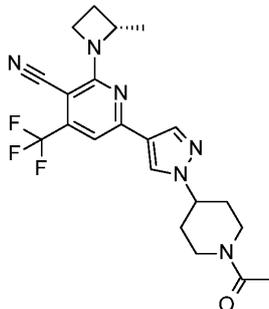


Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу ту же процедуру, что и в примере 12, начиная с трет-бутил-N-[2-[4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]карбамата. Очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А - 10 мМ бикарбонат аммония с 5% MeOH; растворитель В - MeOH; градиент от 20 до 50% В, 55 мл/мин; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18 30 мм×250 мм, 5 мкм).

ЭР/МС (m/z): 448 (M+H).

Пример 19.

6-[1-(1-ацетил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.



2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (пример 12) (0,111 г, 0,284 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли пиридин (0,026 мл, 0,32 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли ацетилхлорид (0,024 мл, 0,34 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли пиридин (0,026 мл, 0,32 ммоль) и ацетилхлорид (0,024 мл, 0,34 ммоль). Нагревали до КТ и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А - 10 мМ бикарбонат аммония с 5% MeOH; растворитель В - MeOH; градиент 25-55%, 55 мл/мин; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18 30×250 мм, 5 мкм) для получения указанного в заголовке соединения (67 мг, 55%).

ЭР/МС (m/z): 433 (M+H).

Примеры 20-23.

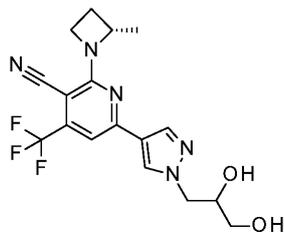
Примеры в табл. 4 получали, используя по существу процедуру из примера 5, подходящую карбоновую кислоту и коммерчески доступный амин.

Таблица 4

Номер примера	Название	Структура	ЭР/МС (m/z): (M+H)
20	2-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил		448
21	2-[4-[5-циано-6-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]- <i>N,N</i> -бис(2-гидроксиэтил)ацетамид		453
22	6-[1-[2-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил		451
23	6-[1-[2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил		451

Пример 24.

6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.



2-хлор-6-[1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (0,204 г 0,527 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл). К смеси добавляли водную соляную кислоту (2 М, 3 мл, 6 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали для получения неочищенного 2-хлор-6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (183 мг).

Неочищенный материал полностью растворяли в ДМФ (2 мл), затем добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (222 мг, 0,73 ммоль) и ДИПЭА (0,37 мл, 2,1 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А - 10 мМ бикарбоната аммония с 5% MeOH; растворитель В - АЦН; градиент от 20 до 50%, 60 мл/мин; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18 30×250 мм, 5 мкм) для получения указанного в заголовке соединения (102 мг, 51%).

ЭР/МС (m/z): 382 (M+H).

Примеры 24а и 24б.

Пример 24а.

6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил - изомер 1.

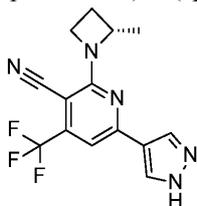
Пример 24б.

6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил - изомер 2.

Изомеры 6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (86 мг) разделяли с использованием хиральной СЖХ (параметры: колонка - Phenomenex® Lux® Cellulose-2, 21×250 мм; температура колонки - 40°C; растворитель - 15% EtOH/CO₂, 80 мл/мин) для получения указанных в заголовке соединений (изомер 1, изомер, элюируемый первым: 35 мг, ЭР/МС (m/z): 382 (M+H); изомер 2, изомер, элюируемый вторым: 39 мг, ЭР/МС (m/z): 382 (M+H)). Аналитическая хиральная СЖХ (параметры: колонка - Phenomenex® Lux® Cellulose-2, 4,6×150 мм; растворитель - 15% EtOH/CO₂, 5 мл/мин): изомер 1 - время удерживания 3,10 мин, 95,6% ee; изомер 2 - время удерживания 3,52 мин - 94,4% ee.

Пример 25.

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1H-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

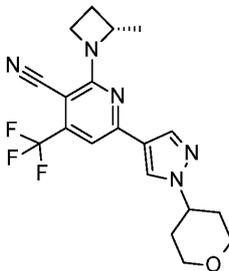


В пробирке объединяли трет-бутил-4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-карбоксилат (75 мг, 0,20 ммоль), 1,4-диоксан (1,5 мл) и EtOH (1 мл). Добавляли ДИПЭА (130 мг, 1,0 ммоль) и соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (117 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 200°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на C18, связанной с диоксидом кремния, используя градиент от 10 до 100% АЦН/воды с 0,1% муравьиной кислоты, для получения указанного в заголовке соединения (35 мг, 41%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

ЭР/МС (m/z): 308 (M+H), 306 (M-H).

Пример 26.

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

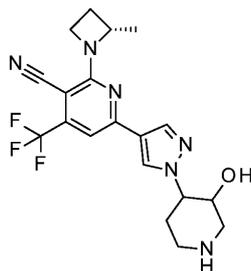


В пробирке объединяли 2-хлор-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (105 мг, 0,29 ммоль), 1,4-диоксан (1 мл), EtOH (0,5 мл), ДИПЭА (0,2 мл, 1 ммоль) и соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (100 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 40 до 50% EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (88 мг, 76%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЭР/МС (m/z): 392 (M+H).

Пример 27.

6-[1-(3-гидрокси-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил.

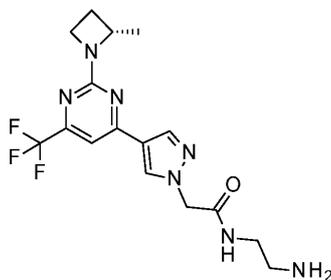


Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФК (0,5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (С18, градиент от 20 до 100% АЦН/10 мМ водного карбоната аммония+5% метанола) для получения указанного в заголовке соединения (27 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

ЭР/МС (m/z): 407 (M+H).

Пример 28.

N-(2-аминоэтил)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетамид.



Трет-бутил-N-[2-[[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]амино]этил]карбамат (340 мг) растворяли в чистой ТФК (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Через 2 мин гасили водным NaOH до щелочного состояния. Экстрагировали ДХМ и EtOAc. Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворители - 10 мМ водный бикарбонат аммония, pH 10/5% MeOH (растворитель А) и АЦН (растворитель В); предколонка - Waters VEN HILIC 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой VEN HILIC 15×30 мм; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15×30 мм с использованием проточного нагревателя при 50°C; градиент от 14 до 48% В) для получения указанного в заголовке соединения (45 мг, 17%).

ЭР/МС (m/z): 384 (M+H).

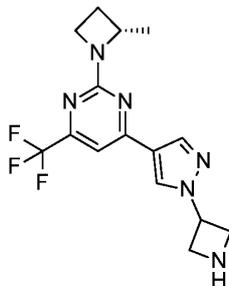
Соединения, приведенные в табл. 5, получали, используя по существу ту же процедуру, что и в примере 28, и соответствующий защищенный амин.

Таблица 5

Номер примера	Название	Структура	ЭР/МС (m/z): (M+H)
29	2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]этанон		424
30	2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этанон		424
31	1-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанон		438
32	1-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанон		438

Пример 33.

4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин.



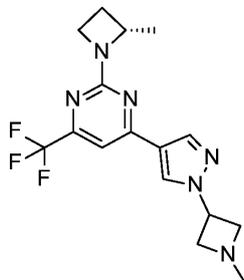
Трет-бутил-3-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (530 мг, 1,21 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Добавляли ТФК (6 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме для получения указанного в заголовке неочищенного соединения. Половину этого материала очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (параметры: растворители - 10 мМ водный бикарбонат аммония, рН 10/5% MeOH (растворитель А)

и АЦН (растворитель В); предколонка - Waters ВЕН HILIC 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15×30 мм; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15×30 мм с использованием проточного нагревателя при 50°C; градиент от 23 до 58% В) для получения указанного в заголовке соединения (162 мг, выход 80% от половины исходного материала) в виде твердого вещества белого цвета.

ЭР/МС (m/z): 339 (M+H).

Пример 34.

2-[2(S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин.

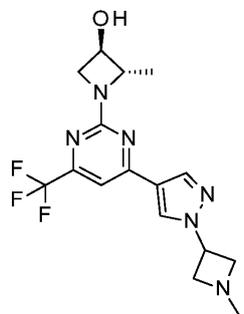


Половину неочищенного 4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидина (0,6 ммоль), полученного в примере 33, растворяли в MeOH (6 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и 3,45 М водный формальдегид (1 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли триацетоксидборгидрид натрия (300 мг, 1,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворители - 10 мМ водный бикарбонат аммония pH 10/5% MeOH (растворитель А) и АЦН (растворитель В); предколонка - Waters ВЕН HILIC 100×30 мм, 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15×30 мм; колонка - Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100×30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15×30 мм с использованием встроенного нагревателя при 50°C; градиент 33-67% В) для получения указанного в заголовке соединения (128 мг, выход 61% от половины исходного материала в примере 33) в виде твердого вещества белого цвета.

ЭР/МС (m/z): 353 (M+H).

Пример 35.

(2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол.

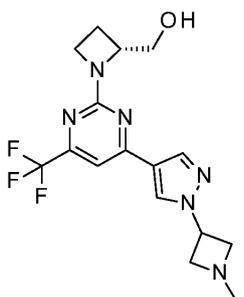


Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу ту же процедуру, что и в примере 34, начиная с (2S,3R)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-метилазетидин-3-ола (пример 4).

ЭР/МС (m/z): 369 (M+H), 367 (M-H).

Пример 36.

[(2R)-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол.



Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу ту же процедуру, что и в при-

мере 34, начиная с [(2R)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пирозол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола (пример 3).

ЭР/МС (m/z): 369 (M+H), 367 (M-H).

Методы анализа.

Анализ активности фермента КГК для КГК-С человека и КГК-А человека.

Истинная эффективность ингибирования активности КГК С или А может быть измерена с использованием ферментативного анализа, который измеряет продукцию F1P. Соединения готовили в ДМСО и испытывали с применением 10-точечной кривой концентрации, с получением 3-кратных серийных разведений соединений в 96-луночном планшете в диапазоне от 20 мкМ до 1,02 нМ. Фермент готовили в буфере для анализа (50 мМ 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота (ГЭПЭС), 10 мМ хлорид калия, 100 мМ хлорид магния, 2 мМ трис(2-карбоксиил)фосфин (ТКЭФ), 0,01% н-октилглюкозида) и инкубировали с соединениями при КТ в течение 15 мин. Реакцию проводили в объемах 100 мкл, содержащих концентрации в субстрате фруктозы (250 мкМ для анализа КГК-С и 1,25 мМ для анализа КГК-А) и АТФ (150 мкМ для обеих изоформ), которые дополнительно инкубировали при КТ в течение 20 мин. Затем реакцию останавливали добавлением останавливающего буфера, состоящего из 0,2% муравьиной кислоты и 1 мкг/мл внутреннего стандарта ¹³C₆-фруктозо-6-фосфата (¹³C₆-F6P). Планшеты хранили при -20°C до анализа RapidFire MS.

Анализ RapidFire MS для количественного определения F1P.

Автоматическая экстракционная система Agilent 300 RapidFire (Agilent, Санта-Клара, Калифорния) с тремя четвертичными насосами для ВЭЖХ соединена с трехкврупольным масс-спектрометром Agilent 6495 (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния), оборудованным источником ионизации электрораспылением (ИЭР). Система RapidFire Mass Spec оснащена многократным картриджем (G9205A) RapidFire C18 (тип С) для твердофазной экстракции (ТФЭ).

Растворитель А, применяемый для загрузки и промывки образца, представляет собой 6 мМ октиламин (Acros Organics 129495000), доведенный до pH 5,0 с помощью уксусной кислоты. Растворитель В, применяемый для элюирования образца, представляет собой 20% воды в АЦН, содержащем 0,1% муравьиной кислоты. Образцы последовательно анализировали посредством отбора 10 мкл непосредственно из многолуночных планшетов на заборную петлю под вакуумом. 10 мкл образца загружали в картридж C18 и промывали с применением растворителя А при скорости потока 1,25 мл/мин в течение 5000 мс. Удерживаемый аналит элюировали в масс-спектрометр с применением растворителя В при скорости потока 1,25 мл/мин в течение 5000 мс. Систему повторно уравнивали с применением растворителя А при скорости потока 1,25 мл/мин в течение 2000 мс.

Трехкврупольный масс-спектрометр был оснащен источником ИЭР, и аналиты контролировали с помощью мониторинга выбранной реакции (МВР) в отрицательном режиме [М-Н]⁻. F1P контролировали при m/z 259,02/96,9 и ¹³C₆-фруктозо-6-фосфат контролировали при m/z 264,99/97. Значения отношения площадей для F1P рассчитывали с применением ¹³C₆-фруктозо-6-фосфата в качестве внутреннего стандарта.

Соединения примеров от 1 до 36 испытывали по существу, как описано выше.

Таблица 6

Номер примера	чКГК-С IC ₅₀ (нМ)	чКГК-А IC ₅₀ (нМ)
1	20,7 ± 3,88 (n=4)	24,2 ± 2,9 (n=4)
2	134 ± 43,1 (n=7)	98,2 ± 25,0 (n=7)
3	41,9 ± 6,77 (n=3)	45,4 ± 29,5 (n=4)
4	14,4 ± 1,12 (n=3)	11,4 ± 4,34 (n=4)
5	57,0 ± 32,6 (n=5)	37,7 ± 19,9 (n=5)
6	25,7 ± 5,14 (n=2)	15,4 ± 5,05 (n=3)
7	18,1 ± 4,85 (n=2)	6,02 ± 2,27 (n=3)
8	56,1 ± 62,5 (n=3)	25,2 ± 15,7 (n=3)
9	6,26 (n=1)	3,58 (n=1)

10	418 ± 503 (n=3)	246 ± 248 (n=3)
11	8,03 (n=1)	5,23 (n=1)
12	3,87 ± 0,391 (n=4)	3,65 ± 0,817 (n=4)
13	15,5 ± 20,4 (n=3)	7,69 ± 7,97 (n=3)
14	15,9 ± 4,37 (n=2)	19,1 ± 2,98 (n=3)
15	27,2 ± 8,60 (n=2)	26,7 ± 3,66 (n=3)
16	28,0 ± 17,3 (n=2)	30,0 ± 5,09 (n=3)
17	16,1 ± 7,96 (n=4)	13,2 ± 12,7 (n=4)
18	59,2 ± 67,8 (n=3)	35,6 ± 32,4 (n=3)
19	54,3 (n=1)	29,2 (n=1)
20	150 ± 243 (n=3)	81,8 ± 92,6 (n=3)
21	55,2 ± 28,1 (n=3)	39,2 ± 13,6 (n=3)
22	61,3 ± 57,5 (n=3)	33,7 ± 17,8 (n=3)
23	41,6 ± 47,1 (n=3)	24,9 ± 15,3 (n=3)
24	7,91 (n=1)	7,29 (n=1)
24a	6,06 (n=1)	9,99 (n=1)
24b	4,89 (n=1)	6,75 (n=1)
25	13,6 ± 7,2 (n=4)	16,9 ± 9,7 (n=4)
26	28,4 (n=1)	22,2 (n=1)
27	9,21 (n=1)	4,63 (n=1)
28	68,0 (n=1)	51,0 (n=1)
29	38,6 (n=1)	103 (n=1)
30	46,3 (n=1)	57,8 (n=1)
31	34,7 (n=1)	70,5 (n=1)
32	13,3 (n=1)	41,5 (n=1)
33	4,90 ± 1,31 (n=2)	3,63 ± 1,13 (n=3)
34	3,71 ± 0,178 (n=2)	5,41 ± 6,13 (n=3)
35	2,63 (n=1)	1,59 (n=1)
36	10,0 (n=1)	3,98 (n=1)

Данные выражены как среднее значение ± SEM (n).

Результаты, представленные в табл. 6 выше, демонстрируют, что соединения примеров от 1 до 36 ингибируют ферментативную активность как КГК-С, так и КГК-А.

Анализ клеточной активности КГК.

Эффективность может быть измерена с помощью клеточного анализа ингибирования превращения фруктозы в F1P клеточной КГК. Клетки HepG2 высевали на 96-луночные планшеты для культивирования клеток в среде для выращивания (среда Игла, модифицированная Дульбекко (СИМД) с высоким содержанием глюкозы, 10% инактивированная нагреванием фетальная бычья сыворотка (НІ ФБС), 1× пенициллин/стрептомицин) и оставляли для прикрепления в течение ночи в инкубаторе при 37°C. Среду для выращивания промывали и заменяли аналитической средой, состоящей из среды Gibco OptiMEM 1 с пониженным содержанием сыворотки, 0,1% казеина, 8,33 мМ D-фруктозо-¹³C₆ и соединения в концентрациях от 100 до 0,0051 мкМ (10-точечная кривая концентрации). Планшеты инкубировали при 37°C в течение 3 ч, после чего среду для анализа откачивали из лунок для клеток. Затем к клеткам добавляли останавливающий раствор, состоящий из 80% MeOH, 2 мМ ацетата аммония и 50 нг/мл фруктозо-6-фосфата-¹³C₆. Планшеты хранили при -20°C до анализа RapidFire MS (описанного выше).

Соединения примеров от 1 до 36 испытывали по существу, как описано выше.

Таблица 7

Номер примера	НерG2 IC ₅₀
1	41,1 ± 8,13 (n=3)
2	98,4 ± 8,69 (n=3)
3	40,2 ± 10,9 (n=4)
4	16,8 ± 4,97 (n=4)
5	83,6 ± 8,16 (n=3)
6	22,9 ± 5,15 (n=3)
7	8,06 ± 1,41 (n=3)
8	20,4 ± 8,09 (n=3)
9	15,0 (n=1)
10	118 ± 24,2 (n=3)
11	48,4 (n=1)
12	5,36 ± 0,0912 (n=3)
13	26,2 ± 4,30 (n=3)
14	34,9 ± 8,26 (n=3)
15	52,7 ± 3,08 (n=3)
16	73,2 ± 14,9 (n=3)
17	1,66 ± 0,435 (n=3)
18	16,3 ± 1,84 (n=3)
19	95,9 (n=1)
20	35,7 ± 3,47 (n=3)
21	102 ± 5,47 (n=3)
22	109 ± 9,69 (n=3)
23	76,2 ± 7,07 (n=3)
24	27,0 (n=1)
24a	18,2 (n=1)
24б	27,2 (n=1)
25	33,5 ± 9,07 (n=3)
26	81,6 (n=1)
27	6,93 (n=1)
28	144 (n=1)
29	145 (n=1)
30	143 (n=1)
31	119 (n=1)
32	62,9 (n=1)
33	6,13 ± 0,528 (n=3)
34	2,93 ± 0,156 (n=3)
35	6,41 (n=1)
36	13,4 (n=1)

Данные выражены как среднее значение ± SEM (n).

Результаты, представленные в табл. 7 выше, демонстрируют, что соединения примеров от 1 до 36 ингибируют метаболизм фруктозы до FIP в клетках НерG2.

Жидкостный хроматографический метод с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) для про-

ведения фармакокинетических анализов. Образцы экстрагировали с помощью осаждения белка путем добавления 180 мкл MeOH:АЦН (1:1, об./об.), содержащего внутренний стандарт, к 50 мкл плазмы. Затем образцы разбавляли смесью MeOH:воды (1:1, об./об.) для получения концентраций в пределах диапазона стандартной кривой. Разбавленные образцы анализировали с помощью ЖХ-МС/МС с применением тройного квадрупольного масс-спектрометра Sciex API 4000 (Applied Biosystems/MDS; Фостер Сити, Калифорния), оборудованного интерфейсом TurboIonSpray, и работающего в режиме регистрации положительных ионов. Анализируемые вещества разделяли хроматографически с использованием колонки ECHOLON C18 4 мкм 20X2,1 мм. Условия ЖХ представляли собой следующие: вода/1 М бикарбонат аммония (2000:10, об./об.) (подвижная фаза А) и MeOH/1 М бикарбонат аммония, (2000:10, об./об.) (подвижная фаза В).

Фармакокинетика у крыс Sprague Dawley.

Фармакокинетические свойства *in vivo* примера 1 и примера 2 продемонстрированы с использованием крыс Sprague Dawley (натошак; n=3/путь введения). Соединение вводили однократной пероральной (ПО; 2 или 3 мг/кг; объем 10 мл/кг) или внутривенной (ВВ; 1 мг/кг; объем 1 мл/кг) дозой в носителе. Кровь собирали у каждого животного в нескольких временных точках от 0 до 48 ч после введения дозы. Концентрации в плазме для примера 1 и примера 2 определяли методом ЖХ-МС/МС, как описано выше.

Для примера 1 средний период полувыведения составлял 12,9 ч, а биодоступность составляла 83%, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний период полувыведения составлял 12,8 ч, а средний клиренс составлял 5,86 мл/мин/кг. Для примера 2 средний период полувыведения составлял 5,12 ч, а биодоступность составляла 95%, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний период полувыведения составлял 4,29 ч, а средний клиренс составлял 56,4 мл/мин/кг. Эти данные показывают, что примеры 1 и 2 имеют разные уровни клиренса, но оба имеют высокую пероральную биодоступность и длительное выведение, о чем свидетельствует адекватный средний период полувыведения.

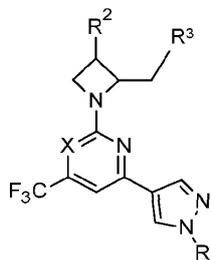
Фармакокинетика у собак.

Фармакокинетические свойства примера 1 *in vivo* продемонстрированы на собаках породы бигль (после кормления, n=3). Соединение вводили однократной пероральной (ПО; 2 или 3 мг/кг; объем 2 мл/кг) или внутривенной (ВВ; 1 мг/кг; объем 1 мл/кг) дозой в носителе. Кровь отбирали у каждого животного в нескольких временных точках от 0 до 72 ч после введения дозы. Концентрации в плазме для примера 1 и примера 2 определяли методом ЖХ-МС/МС, как описано выше.

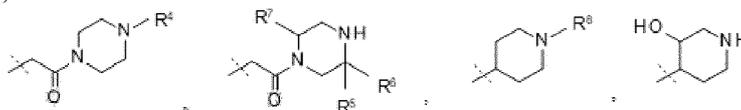
Для примера 1 средний период полувыведения составлял 36,6 ч, а биодоступность составляла 87%, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний период полувыведения составлял 28 ч, а средний клиренс составлял 3,41 мл/мин/кг. Для примера 2 средний период полувыведения составлял 9,79 ч, а биодоступность составляла ~100%, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний период полувыведения составлял 10,3 ч, а средний клиренс составлял 19,6 мл/мин/кг. Эти данные показывают, что примеры 1 и 2 имеют разные уровни клиренса, но оба имеют высокую пероральную биодоступность и длительное выведение, о чем свидетельствует адекватный средний период полувыведения.

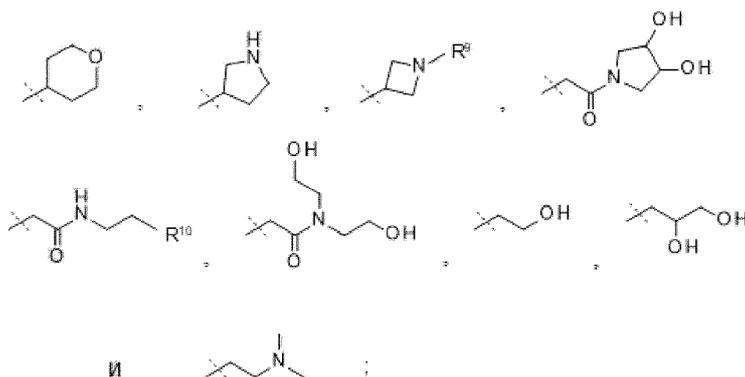
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где X представляет собой N или C, замещенный CN;
R¹ выбран из H,





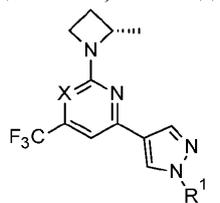
оба R^2 и R^3 представляют собой Н или один представляет собой Н, а другой представляет собой ОН;
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^9 независимо представляют собой Н или CH_3 ;
 R^8 представляет собой Н, CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ или $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$; и
 R^{10} представляет собой ОН или NH_2 ;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 выбран из



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что соединение представляет собой

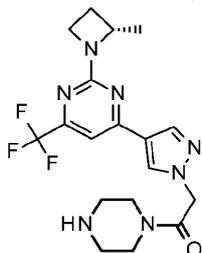


или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что X представляет собой N, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что X представляет собой C, замещенный CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.6, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемая соль представляет собой сукцинатную соль.

8. Способ лечения сахарного диабета 2 типа у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ лечения сердечной недостаточности у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ лечения диабетической болезни почек у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ лечения хронического заболевания почек у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 для лечения сахарного диабета 2 типа.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 для лечения сердечной недостаточности.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 для лечения диабетической болезни почек.

16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 для лечения неалкогольного стеатогепатита.

17. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 для лечения хронического заболевания почек.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-7 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.

19. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.

