

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391780 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.03(51) Int. Cl. C07D 491/048 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2021.12.13

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОФУРОПИРИДИНА, КАК ИНГИБИТОРЫ rho-КИНАЗЫ

(31) 20214144.6

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.15

Ранкати Фабио, Аччетта Алессандро,

(33) EP

Капелли Анна Мария, Пала Даниэле,

(86) PCT/EP2021/085367

Эдвардс Кристин, Паскуа Адель

(87) WO 2022/128843 2022.06.23

Элиза, Кападнис Прашати Бхимрао,

(71) Заявитель:

Шегийом Арно Жан Франсуа Огюст,

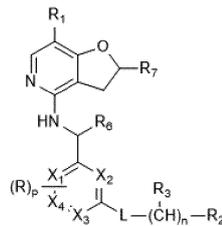
КБЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

Кларк Дэвид Эдвард (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), ингибирующим rho-киназу, которые являются производными дигидрофуоропиридина, способам получения таких соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в терапии. В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения многих нарушений, связанных с механизмами ферментов ROCK, таких как заболевания легких, включая астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), идиопатический фиброз легких (IPF) и легочную артериальную гипертензию (PAH).



A1

202391780

202391780

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577955EA/081

### ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОФУРОПИРИДИНА, КАК ИНГИБИТОРЫ RHO-КИНАЗЫ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, ингибирующим rho-киназу (ниже в настоящем изобретении ингибиторы ROCK); способам получения таких соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в терапии.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами активности или функции изоформ ROCK-I и/или ROCK-II rho-ассоциированной образующей спиральную катушку протеинкиназы (ROCK).

Rho-ассоциированная образующая спиральную катушку протеинкиназа (ROCK) относится к семейству AGC (PKA/PKG/PKC) серин-треонинкиназ. Описаны две изоформы ROCK человека, ROCK-I (также называемая, как p160 ROCK или ROCK $\beta$ , или ROCK1) и ROCK-II (ROCK $\alpha$  или ROCK2), являющиеся обладающие молекулярной массой примерно 160 кДа белками, содержащими N-концевой домен Ser/Thr киназы, затем образующую спиральную катушку структуру, плекстрин-гомологичный домен и обогащенный цистеином участок на C-конце (Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4, 446–456).

ROCK-II и ROCK-I экспрессируются во многих тканях людей и грызунов, включая сердце, поджелудочную железу, легкие, печень, скелетные мышцы, почти и головной мозг (см. выше Riento and Ridley, 2003). У пациентов с легочной гипертензией активность ROCK в тканях легких и нейтрофилах в кровотоке значительно выше, чем в контролях (Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Role of Rho-kinase and its inhibitors pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2013;137(3):352-64). Установлена значимая корреляция активности ROCK в нейтрофилах с тяжестью и продолжительностью легочной гипертензии (Duong-Quy et al., 2013).

В настоящее время имеются существенные данные о том, что ROCK участвует во многих путях, вносящих вклад в патологии, связанные с разными острыми и хроническими заболеваниями легких, включая астму, COPD, бронхоэктаз и ARDS/ALI. С учетом биологического воздействия ROCK селективные ингибиторы обладают потенциалом для лечения целого ряда патологических механизмов при респираторных заболеваниях, таких как гиперреактивность гладких мышц, бронхостеноз, воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей, нейромодулирование и обострения вследствие вирусной инфекции дыхательных путей (Fernandes LB, Henry PJ, Goldie RG. Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2007 Oct;1(1):25-33). В действительности, ингибитор rho-киназы Y-27632 вызывает расширение бронхов и уменьшает

распространение легочной эозинофилии и гиперчувствительность дыхательных путей (Gosens, R.; Schaafsma, D.; Nelemans, S. A.; Halayko, A. J. Rhokinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2006, 6, 339–348). Активация легочной ROCK продемонстрирована у людей с идиопатическим фиброзом легких (IPF) и в моделях этого заболевания на животных. В этих моделях ингибиторы ROCK могут предупредить фиброз и, что важнее, вызвать регрессию уже проявившегося фиброза и это указывает, что ингибиторы ROCK являются потенциальными мощными фармакологическими средствами для остановки прогрессирования фиброза легких (Jiang, C.; Huang, H.; Liu, J.; Wang, Y.; Lu, Z.; Xu, Z. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int. J. Mol.Sci.* 2012, 13, 8293–8307).

В литературе описаны разные соединения, как ингибиторы rho-киназы. См., например, WO2004/039796, где раскрыты производные фениламинопиридина; WO2006/009889, где раскрыты производные индазола; WO2010/032875, где раскрыты производные никотинамида; WO2009/079008, где раскрыты производные пиразола; WO2014/118133, где раскрыты производные пиримидина, и заявки заявителя настоящего изобретения, WO2018/115383, где раскрыт бициклический дигидропиримидин и WO 2018/138293, WO 2019/048479, WO 2019/121223, WO 2019/121233, WO 2019/121406, WO 2019/238628, WO 2020/016129, где раскрыты производные и аналоги тирозинамида.

Раскрытые соединения характеризуются значительными структурными отличиями от соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

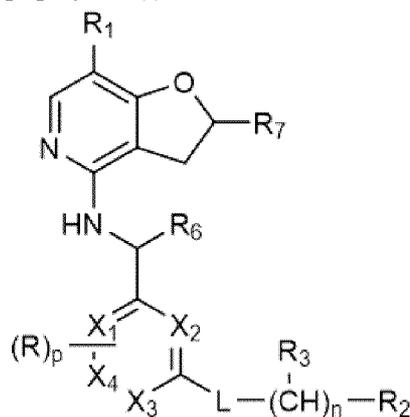
Имеется потенциал разработки новых и фармакологически улучшенных ингибиторов ROCK во многих областях терапии.

Вследствие целого ряда патологических ответов, которые опосредуются ферментами ROCK, постоянно существует потребность в ингибиторах таких ферментов, которые можно использовать для лечения многих нарушений. Настоящее изобретение относится к новым соединениям, отличающимся от структур, раскрытых в данной области техники, по меньшей мере общим новым основным каркасом. В действительности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые характеризуются 2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридиновым фрагментом, предпочтительно к 2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-амину, особенно предпочтительно к N-(3-(((2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)фенил)формамиду и производным 3-(((2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)бензамида, которые являются ингибиторами изоформ ROCK-I и ROCK-II rho-ассоциированной образующей спиральную катушку протеинкиназы (ROCK), которые обладают терапевтически желательными характеристиками, являются особенно перспективными в области респираторных заболеваний, но не исключая другие области, такие как нарушения иммунной системы включая реакцию "трансплантат против хозяина" (GVHD) и некоторые заболевания легких, включая астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), идиопатический фиброз легких (IPF) и легочную гипертензию (PH) и в особенности легочную артериальную гипертензию (PAH). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для введения

любым путем согласующимся с их фармакокинетическими характеристиками. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, активны, как ингибиторы изоформ ROCK-I и ROCK-II, они являются активными и обладают другими улучшенными благоприятными характеристиками, такими как селективность, и другими характеристиками *in vitro*, характерными для предпочтительного пути введения.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к классу соединений, действующих, как ингибиторы rho-киназы (ROCK), формулы (I)



I

Где переменные  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$ ,  $p$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $L$ ,  $n$ ,  $R_2$  и  $R_3$ ,  $R_6$  и  $R_7$  являются такими, как определено в подробном описании настоящего изобретения; или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства. Одним объектом настоящего изобретения является применение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения любого заболевания, связанного с механизмами фермента ROCK, т.е. характеризующегося aberrантной активностью фермента ROCK и/или для которого желательно ингибирование активности и в особенности селективное ингибирование изоформ фермента ROCK по сравнению с другими киназами.

Другим объектом настоящего изобретения является способ предупреждения и/или лечения любого заболевания, связанного с механизмами фермента ROCK, определенными выше, указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

В конкретном объекте соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применяют по отдельности или вместе с другими активными ингредиентами и их можно вводить для предупреждения и/или лечения нарушения иммунной системы, включая реакцию "трансплантат против хозяина" (GVHD), и заболеваний легких, включая астму,

хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), идиопатический фиброз легких (IPF) и легочную гипертензию (PH) и в особенности легочную артериальную гипертензию (PAH).

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Определения

Термин "Фармацевтически приемлемые соли" означают производные соединений формулы (I), в которых исходное соединение надлежащим образом модифицировано путем превращения любой свободной кислотной или основной группы, если она содержится, в соответствующую соль присоединения с любым основанием или кислотой, обычно считающейся фармацевтически приемлемой.

Таким образом, подходящие примеры указанных солей могут включать соли присоединения с неорганическими или органическими кислотами основных остатков, таких как аминогруппы, а также соли присоединения с основаниями неорганических или органических остатков, таких как карбоксигруппы.

Катионы неорганических оснований, которые можно с успехом использовать для получения солей, предлагаемых в настоящем изобретении, включают ионы щелочных или щелочноземельных металлов, таких как калий, натрий, кальций или магний. Соли, полученные по реакции основного соединения, действующего в качестве основания, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, включают, например, соли хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, метансульфоновой, камфорсульфоновой, уксусной, шавелевой, малеиновой, фумаровой, янтарной и лимонной кислот.

Многие органические соединения могут образовать комплексы с растворителями, в которых они взаимодействуют, или из которых их осаждают или кристаллизуют. Эти комплексы известны, как "сольваты", которые являются другим объектом настоящего изобретения. Полиморфные и кристаллические формы соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов являются другим объектом настоящего изобретения.

Термин "галоген" или "атомы галогенов" включают атомы фтора, хлора, брома и йода; означающие фтор, хлор, бром, йод в качестве заместителя.

Термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" означает обладающие линейной или разветвленной цепью алкильные группы где количество атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6. Конкретными алкильными группами являются например, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 3-метилбутил и т. п.

Выражение "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил" означает определенные выше "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильные" группы, где один или большее количество атомов водорода заменены одним или большим количеством атомов галогенов, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры включают галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкильные группы где все атомы водорода заменены атомами галогенов, например, трифторметил- или дифторметильные группы.

По аналогии термины "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкил" и "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)аминоалкил" означают определенные выше "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильные" группы, где один или большее количество атомов водорода заменены одной или большим количеством гидроксигрупп (ОН) или аминогрупп соответственно, примерами являются гидроксиметил и аминометил и т. п.

Определение аминоалкила включает алкильные группы (т. е. "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильные" группы), замещенные одной или большим количеством аминогрупп (-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>). Примером аминоалкила является моноаминоалкильная группа, такая как R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил. Заместители R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> определены, как R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> в приведенном выше подробном описании настоящего изобретения.

Таким образом, производное выражение, такое как аминоалкоксил, означает определенный выше аминоалкил, связанный с остальной частью молекулы со стороны алкила через простой эфирный мостик, например, в линейном представлении -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>.

Термин "(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил", аналогично "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкилу" или "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилу" означает насыщенные циклические углеводородные группы, содержащие указанное количество кольцевых атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, и полициклические кольцевые системы, такие как адамантан.

Термин "арил" означает моно-, би- или трициклические углеродные кольцевые системы, которые содержат от 6 до 20, предпочтительно от 6 до 15 кольцевых атомов, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим.

Термин "гетероарил" означает моно-, би- или трициклические кольцевые системы, содержащие от 5 до 20, предпочтительно от 5 до 15 кольцевых атомов, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и где по меньшей мере один кольцевой атом является гетероатомом (например, N, S или O).

Примеры арильных или гетероарильных моноциклических кольцевых систем включают, например, радикалы фенил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, пиридилил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фуранил и т. п.

Примеры арильных или гетероарильных бициклических кольцевых систем включают радикалы нафталинил, бифенилил, пурилил, птеридинил, пиразолопиримидинил, бензотриазолил, бензимидазол-ил, хинолинил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотиофенил, бензодиоксинил, дигидробензодиоксинил, инденил, дигидроинденил, дигидробензо[1,4]диоксинил, бензотиазол-2-ил, дигидробензодиоксепинил, бензооксазинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-с]пиридин, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил, 5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил и т. п.

Примеры арильных или гетероарильных трициклических кольцевых систем включают флуоренильные радикалы, а также конденсированные с бензольным кольцом

производные указанных выше гетероарильных бициклических кольцевых систем.

Производный термин "(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)гетероциклоалкил", как и "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкил" или "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил", означает насыщенные или частично ненасыщенные моно-, би- или трициклоалкильные группы с указанным количеством атомов углерода, где по меньшей мере один кольцевой атом углерода заменен по меньшей мере одним гетероатомом (например, N, NH, S или O) и/или может содержать замещающую оксогруппу (=O). Указанный гетероциклоалкил (т. е. гетероциклический радикал или группа) дополнительно необязательно замещен в доступных положениях кольца, т.е. по атому углерода или по гетероатому, доступному для замещения. Примерами гетероциклоалкила являются: радикалы оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, имидазолидинил, тиазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидро- или тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, пиранил, 2Н- или 4Н-пиранил, дигидро- или тетрагидрофуранил, дигидроизоксазолил, пирролидин-2-он-ил, дигидропирролил, 5-оксопирролидин-3-ил, (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил, октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил; 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил и т. п.

Термин "Арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" означает арильное кольцо, связанное с обладающей линейной или разветвленной цепью алкильной группой где количество образующих его атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6, например, фенилметил (т. е. бензил), фенилэтил или фенилпропил.

Аналогичным образом, термин "гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" означает гетероарилоное кольцо, связанное с обладающей линейной или разветвленной цепью алкильной группой где количество образующих его атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6, например, фуранилметил.

Термин "алканоил", означает HC(O)- или алкилкарбонильные группы (например, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-C(O)-) где группа "алкил" обладает определенным выше значением. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бутаноил.

Термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкокси" или "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкоксил", как и "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси" или "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксил" и т. п., означает линейный или разветвленный углеводород, содержащий указанное количество атомов углерода, связанный с остальной частью молекулы через кислородный мостик. "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Алкилтио" означает указанный выше углеводород, связанный через серный мостик.

Производный термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси" или "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкоксил" означает определенный выше галогеналкил, связанный через кислородный мостик. Примером (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси является трифторметокси.

Аналогичным образом, производный термин "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" и "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" означает определенные выше гетероциклоалкил и циклоалкильные группы, связанные с остальной частью молекулы через алкильную группу, содержащую указанное количество атомов углерода, например, линейную формула (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-

например, пиперидин-4-илметил, циклогексилэтил.

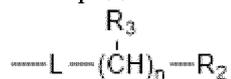
Производный термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" означает определенную выше алкокси, связанный с остальной частью молекулы через алкильную группу, содержащую указанное количество атомов углерода, например, метоксиметил.

Аналогичным образом "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил" означает определенную выше (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси", связанную с остальной частью молекулы через алкильную группу, содержащую указанное количество атомов углерода, например, дифторметоксипропил.

Производный термин "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксил" или "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксил" и "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксил" или "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксил" означает определенные выше гетероциклоалкил и циклоалкильные группы, связанные с остальной частью молекулы через алкоксильную группу, определенную выше, содержащую указанное количество атомов углерода, соответствующую, например, линейной формуле, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, например, пиперазин-1-илэтоксил.

Оксогруппа описывается с помощью (O) в качестве альтернативы другому обычному представлению, например, (=O). Таким образом, для общей формулы, карбонильная группа в настоящем изобретении предпочтительно представляется, как -C(O)- в качестве альтернативы другим обычным представлениям, таким как -CO-, -(CO)- или -C(=O)-. Обычно группа в скобках является боковой группой, не включенной в цепь, и скобки используют, когда это считают полезным, для устранения неоднозначности линейных химических формул; например, сульфонильную группу -SO<sub>2</sub>- также можно представить в виде -S(O)<sub>2</sub>-, чтобы отличить ее, например, от сульфиновой группы -S(O)O-.

Аналогичным образом, группа -(CHR<sub>3</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>2</sub> в настоящем изобретении является линейным представлением конечной части характеризующей группы



в формуле (I) и (Ia).

Указание числового индекса (значения), как "p равно 0" означает, что заместитель или группа с индексом p (например, (R)<sub>p</sub>) отсутствует, т.е. не содержится заместитель кроме H, если это необходимо. Аналогичным образом, если приведен индекс в мостиковой двухвалентной группе (например, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>), выражение "n в каждом случае равно 0..." или "n равно 0" означает, что мостиковая группа отсутствует, т.е. она является связью.

Если в соединениях формулы (I) содержатся основная аминогруппа или четвертичные аммониевые группы, могут содержаться физиологически приемлемые анионы, выбранные из числа следующих: хлорид, бромид, йодид, трифторацетат, формиат, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат, п-толуолсульфонат, памоат и нафталиндисульфонат. Аналогичным образом, в присутствии кислотных групп, таких как группы COOH, также

могут содержаться соответствующие соли физиологически приемлемых катионов, например, включая ионы щелочных или щелочноземельных металлов.

Соединения формулы (I), если они содержат один или большее количество стереогенных центров, могут существовать в виде оптических стереоизомеров.

Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат по меньшей мере один стереогенный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат два или большее количество стереогенных центров, они дополнительно могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что все такие отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении входят в объем настоящего изобретения. Абсолютную конфигурацию (R) или (S) для углерода, являющегося стереогенным центром указывают в соответствии правила номенклатуры Кана-Ингольда-Прелога на основании приоритета групп.

"Один стереоизомер", "один диастереоизомер" или "один энантиомер" при указании у химического названия соединения показывает, что изомер выделен в виде одного диастереоизомера или энантиомера (например, с помощью хиральной хроматографии), но абсолютная конфигурация соответствующего стереогенного центра не определена.

Атропоизомеры образуются вследствие заторможенного вращения относительно ординарных связей, когда стерический барьер вращения достаточно высок, чтобы можно было разделить конформеры (Bringmann G et al, *Angew. Chemie Int. Ed.* 44 (34), 5384-5427, 2005. doi:10.1002/anie.200462661).

Оки определил аттропоизомеры, как конформеры, которые при данной температуре подвергаются взаимопревращению с периодом полусуществования, равным более 1000 с (Oki M, *Topics in Stereochemistry* 14, 1-82, 1983).

Атропоизомеры отличаются от других хиральных соединений тем, что во многих случаях они могут находиться в тепловом равновесии, тогда как другие формы хиральной изомеризации могут образоваться только химическим путем.

Разделение аттропоизомеров возможно по методикам хирального разделения, таким как селективная кристаллизация. При аттропоэнантиоселективном или атропоселективном синтезе один аттропоизомер образуется за счет другого. Атропоселективный синтез можно провести с использованием хиральных вспомогательных веществ, таких как катализатор Кори-Бакши-Шибата (CBS), асимметрический катализатор, образованный из пролина, или по методикам, основанным на приведении в термодинамическое равновесие, когда реакция изомеризации является более благоприятной для одного из аттропоизомеров.

Рацемические формы соединений формулы (I), а также отдельные аттропоизомеры (в основном не содержащие соответствующего энантиомера) и обогащенные стереоизомером смеси аттропоизомеров входят в объем настоящего изобретения.

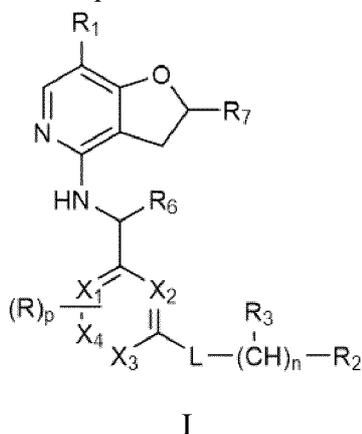
Настоящее изобретение также относится к соответствующим дейтерированным производным соединений формулы (I). В контексте настоящего изобретения,

дейтерированное производное означает, что по меньшей мере одно положение, занятое атомами водорода, занято дейтерием в количестве, превышающем его содержание в природе. Предпочтительно, если содержание дейтерия в этом положении равно не менее 90%, более предпочтительно не менее 95%, еще более предпочтительно 99%.

Все предпочтительные группы или варианты осуществления, описанные выше и ниже для соединений формулы (I), можно объединить друг с другом и использовать также с необходимыми изменениями.

Как указано выше, настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), действующим, как ингибиторы ROCK, к способам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством активных ингредиентов в смеси с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Первым объектом настоящего изобретения является класс соединений формулы (I)



где

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  все означают CH или один из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  означает N и другие означают CH;

$p$  равно 0 или является целым числом, равным от 1 до 4;

каждый R, если содержится, в каждом случае независимо выбран из ( $C_1$ - $C_6$ )алкила и галогена, выбранного из F, Cl, Br и I; где предпочтительно R означает F, Cl или метил;

$R_1$  означает пиримидинил, предпочтительно пиримидин-4-ил, замещенный одной или большим количеством групп, выбранных из  $-(CH_2)_mNH_2$ ; особенно предпочтительно  $R_1$  означает 2-аминопиримидин-4-ил;

L означает  $-C(O)NH-$  или  $-NHC(O)-$ ;

$n$  в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

$R_2$  и  $R_3$  в каждом случае независимо выбраны из

-H,

галогена,

-OH,

$-(CH_2)_mNR_4R_5$ ,

$(C_1$ - $C_6$ )алкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила,  
 арила, гетероарила и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкила,  
 каждый этот циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил  
 в свою очередь необязательно и независимо замещен одной или большим  
 количеством групп, выбранных из

галогена,  
 -ОН,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,  
 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,  
 алканоила,  
 арила, гетероарила, циклоалкила,  
 арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкила, предпочтительно (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, предпочтительно (C<sub>3</sub>-  
 C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 каждый указанный арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил  
 дополнительно необязательно и замещен одной или большим количеством групп,  
 независимо выбранных из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и галогена, выбранного из F, Cl, Br и I,  
 предпочтительно F, -ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила;

m в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2  
 или 3;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, одинаковые или разные, выбраны из

-H,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкила;

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбраны из -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

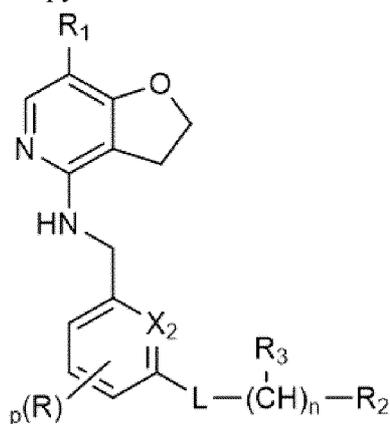
отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) где X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> все означают группы СН и X<sub>2</sub> означает группу СН или атом азота;

R<sub>1</sub> означает 2-аминопиримидин-4-ил;

все другие переменные являются такими, как определено выше.

Указанная предпочтительная группа соединений описывается формулой (Ia)



Ia

Особенно предпочтительными являются соединения формулы (I), определенные выше,

где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> все означают группу СН;

каждый R, если содержится, в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br и I; где предпочтительно R означает F;

R<sub>1</sub> означает пиримидинил, замещенный с помощью -NH<sub>2</sub>; особенно предпочтительно R<sub>1</sub> означает 2-аминопиримидин-4-ил;

L означает -C(O)NH-;

n равно 0 (т. е. R<sub>3</sub> отсутствует);

R<sub>2</sub> в каждом случае независимо выбран из

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

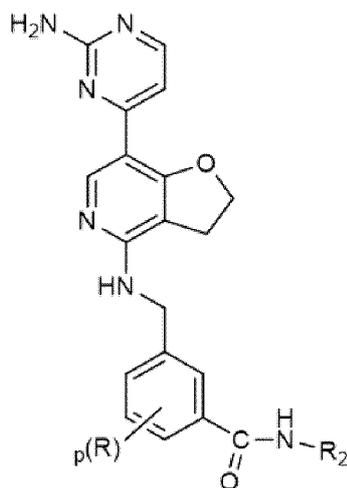
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

все другие переменные являются такими, как определено выше,

отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении и/или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Указанная особенно предпочтительная группа соединений описывается формулой

(Ib)



Ib

Особенно предпочтительным в этом последнем варианте осуществления является соединение формулы (Ib) где  $R_2$  выбран из метила, этила, пропила, 2-гидрокси-2-метилпропила, 3-метоксипропила, 2-метоксиэтила, 2-этоксиэтила, 3-изопропоксипропила, 3-метокси-3-метилбутила, 2-метокси-2-метилпропила, 3-фторпропила, 2-фтор-2-метилпропила, 2,2-дифторпропила, 3,3-дифторпропила;

все другие переменные и заместители являются такими, как определено выше, отдельные энантимеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении и/или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  все означают  $\text{CH}$ ;

$p$  равно 0 или является целым числом, равным от 1 до 4;

каждый  $R$ , если содержится, означает галоген, в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из следующих: F, Cl, Br и I, где предпочтительно  $R$  означает F;

$R_1$  означает пиримидинил, замещенный с помощью  $-\text{NH}_2$ ; особенно предпочтительно  $R_1$  означает 2-аминопиримидин-4-ил;

$L$  означает  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ;

$n$  в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

$R_3$ , если содержится, означает H,

и

$R_2$  выбран из

гетероарила и  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ гетероциклоалкила, предпочтительно  $R_2$  означает гетероциклоалкил,

каждый этот гетероарил и гетероциклоалкил

в свою очередь необязательно замещен одной или большим количеством групп, выбранных из

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ гидроксиалкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил m в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, одинаковые или разные, выбраны из

-H,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,

все другие переменные являются такими, как определено выше,  
 отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении  
 и/или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Особенно предпочтительным в этом последнем варианте осуществления является соединение, где R<sub>2</sub> выбран из метоксипиридинила, ((диметиламино)этоксипиридин-2-ила, (пиперазинил)пиридинила, тетрагидрофуранила, диметилтетрагидрофуранила, оксетан-2-ила;

все другие переменные и заместители являются такими, как определено выше,  
 или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Таким образом, группой особенно предпочтительных соединений являются

Пример	Химическое название
3	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензамид
38	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(оксетан-2-илметил)бензамид
42	(R)-3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид
43	(S)-3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид
53	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид
51	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид
52	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(2-(диметиламино)этоксипиридин-2-ил)бензамид

Другой предпочтительной группой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, являются соединения формулы (I) где

$X_1, X_2, X_3$  и  $X_4$  все означают СН или  $X_2$ , означает N и другие означают СН;

$p$  равно 0 или 1;

каждый R, если содержится, означает F;

$R_1$  означает 2-аминопиримидин-4-ил;

L означает -C(O)NH- или -NHС(O)-;

$n$  в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

$R_2$  и  $R_3$  в каждом случае независимо выбраны из

-H,

( $C_1-C_6$ )алкила, который представляет собой метил, пропил, изопропил, трет-бутил,

( $C_1-C_6$ )гидроксиалкила, который представляет собой 2-гидрокси-2-метилпропил,

( $C_1-C_6$ )алкокси( $C_1-C_6$ )алкила, который представляет собой 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил, 3-изопропоксипропил, 3-метокси-3-метилбутил, 2-метоксиэтил, 2-метокси-2-метилпропил,

( $C_1-C_6$ )галогеналкила, который представляет собой 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трифторметил, 2-фтор-2-метилпропил, 3-фторпропил, 2,2-дифторпропил, 3,3-дифторпропил,

( $C_1-C_6$ )галогеналкокси( $C_1-C_6$ )алкила, который представляет собой 3-(дифторметокси)пропил,

( $C_3-C_{10}$ )циклоалкила, который представляет собой циклопропил, циклобутил,

гетероарила, который представляет собой пиридинил, и

( $C_3-C_6$ )гетероциклоалкила, который представляет собой азетидин-3-ил, пиперидинил, морфолинил, 5-оксопирролидин-3-ил, (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил,

каждый этот циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил

в свою очередь необязательно и независимо замещен одной или большим количеством групп, выбранных из

галогена, который выбран из F, Cl, Br, I,

( $C_1-C_6$ )алкила, который представляет собой метил, трет-бутил,

( $C_1-C_6$ )алкокси, который представляет собой метокси,

( $C_1-C_6$ )алкокси( $C_1-C_6$ )алкила, который представляет собой метоксиметил,

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, который представляет собой 2-(диметиламино)этокси, где  $m$  равно 2 и  $R_4$  и  $R_5$  означают метил;

( $C_3-C_6$ )гетероциклоалкила, который представляет собой пиперазин-1-ил

$R_6$  и  $R_7$  означают -H,

отдельные энантимеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении и/или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции,

содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей или инертные наполнители, по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других активных ингредиентов, подробно описанных ниже.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, перечисленным в приведенной ниже в таблице, и их фармацевтически приемлемым солям.

Пример	Химическое название
1	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-циклобутилбензамид
2	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)бензамид
3	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензамид
4	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-циклопропилбензамид
5	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензамид
6	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-(метокси-d3)пропил)бензамид
7	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензамид
8	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-метоксипропил)бензамид
9	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид
10	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3,3-дифторциклобутил)бензамид
11	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-изопропилбензамид
12	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид
13	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид
14	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-

	ил)амино)метил)-N-(3-(дифторметокси)пропил)бензамид
15	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-изопропоксипропил)бензамид
16	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-морфолинопропил)бензамид
17	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид
18	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)бензамид
19	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил)бензамид
20	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-этоксиэтил)бензамид
21	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензамид
22	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-метилциклопропил)бензамид
23	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензамид
24	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бензамид
25	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(циклопропилметил)бензамид
26	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-(дифторметокси)циклобутил)бензамид
27	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)бензамид
28	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)бензамид
29	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-фторпропил)бензамид
30	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-метилциклопропил)метил)бензамид
31	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-

	ил)амино)метил)-N-(2-фтор-2-метилпропил)бензамид
32	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(трет-бутил)-5-оксопирролидин-3-ил)метил)бензамид (энантиомер 1)
33	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(трет-бутил)-5-оксопирролидин-3-ил)метил)бензамид (энантиомер 2)
34	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((4-метилморфолин-2-ил)метил)бензамид (энантиомер 1)
35	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((4-метилморфолин-2-ил)метил)бензамид (энантиомер 2)
36	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-метокси-3-метилбутил)бензамид
37	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1R,2S)-2-фторциклопропил)бензамид
38	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(оксетан-2-илметил)бензамид
39	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(((1r,3r)-3-метоксициклобутил)метил)бензамид
40	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-пропилбензамид
41	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)бензамид
42	(R)-3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид
43	(S)-3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид
44	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2,2-дифторпропил)бензамид
45	Транс 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фторциклопропил)бензамид (энантиомер 1)
46	Транс 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фторциклопропил)бензамид (энантиомер 2)
47	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-

	ил)амино)метил)-N-((1S,2R)-2-фторциклопропил)бензамид
48	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)бензамид
49	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)бензамид
50	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3,3-дифторпропил)бензамид
51	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид
52	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)бензамид
53	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид
54	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-метилбензамид
55	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид
56	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид
57	5-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид
58	5-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид
59	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-5-фтор-N-метилбензамид
60	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-5-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид
61	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-4-фтор-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид
62	3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-4-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид
63	6-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-метилпиколинамид
64	N-(3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-

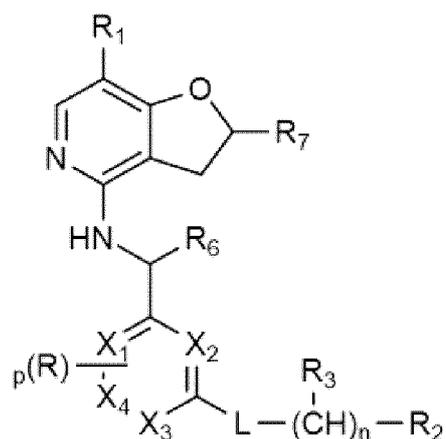
ил)амино)метил)фенил)-4-метоксибутанамид
--

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включая все соединения, перечисленные выше, можно получить из легко доступных исходных веществ по следующим общим методикам и процедурам или путем использования немного измененных методик, легко доступных для специалистов с общей подготовкой в данной области техники. Хотя конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть приведен или описан в настоящем изобретении, специалисты в данной области техники должны понимать, что все варианты осуществления или объекты настоящего изобретения можно получить способами, описанными в настоящем изобретении, или с использованием других известных способов, реагентов и исходных веществ. Если указаны типичные или предпочтительные условия проведения способа (т. е. температуры, времена проведения реакции, отношения количеств молей реагентов, растворители, давления и т. п.), также можно использовать другие условия проведения, если не указано иное. Хотя оптимальные условия проведения реакции могут меняться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, такие условия могут легко определить специалисты в данной области техники путем стандартной оптимизации процедур.

Таким образом, способы получения, описанные ниже и приведенные на последующих схемах, не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем синтетических методик, доступных для получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

В некоторых случаях необходима стадия маскировки или защиты чувствительных или реакционноспособных фрагментов, обычно можно использовать известные защитные группы (PG) в соответствии с общим положениями химии (Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts). Подходящей защитной группой для промежуточных продуктов, в которых необходима защита карбоксигруппы (в настоящем изобретении обозначена, как PG<sub>1</sub>) могут быть C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> сложноэфирная группа (PG<sub>1</sub>: метил, изопропил, трет-бутил или этил), предпочтительно метил. Подходящей защитной группой для промежуточных продуктов, в которых необходима защита аминогруппы (в настоящем изобретении обозначена, как PG<sub>2</sub>) могут быть карбаматные группы, такие как трет-бутилкарбамат (PG<sub>2</sub>: трет-бутоксикарбонил или Boc), бензилкарбамат (PG<sub>2</sub>: бензилоксикарбонил или Cbz), этилкарбамат (PG<sub>2</sub>: этоксикарбонил) или метилкарбамат (PG<sub>2</sub>: метоксикарбонил), предпочтительно PG<sub>2</sub> означает Boc.

Соединения формулы (I), для ясности приведенные в настоящем изобретении, включая все соединения, указанные выше, обычно можно получить по процедурам, приведенным на схемах ниже. Если конкретные особенности или стадия отличаются от приведенных на общих схемах, они подробно описаны в конкретных примерах и/или на дополнительных схемах.

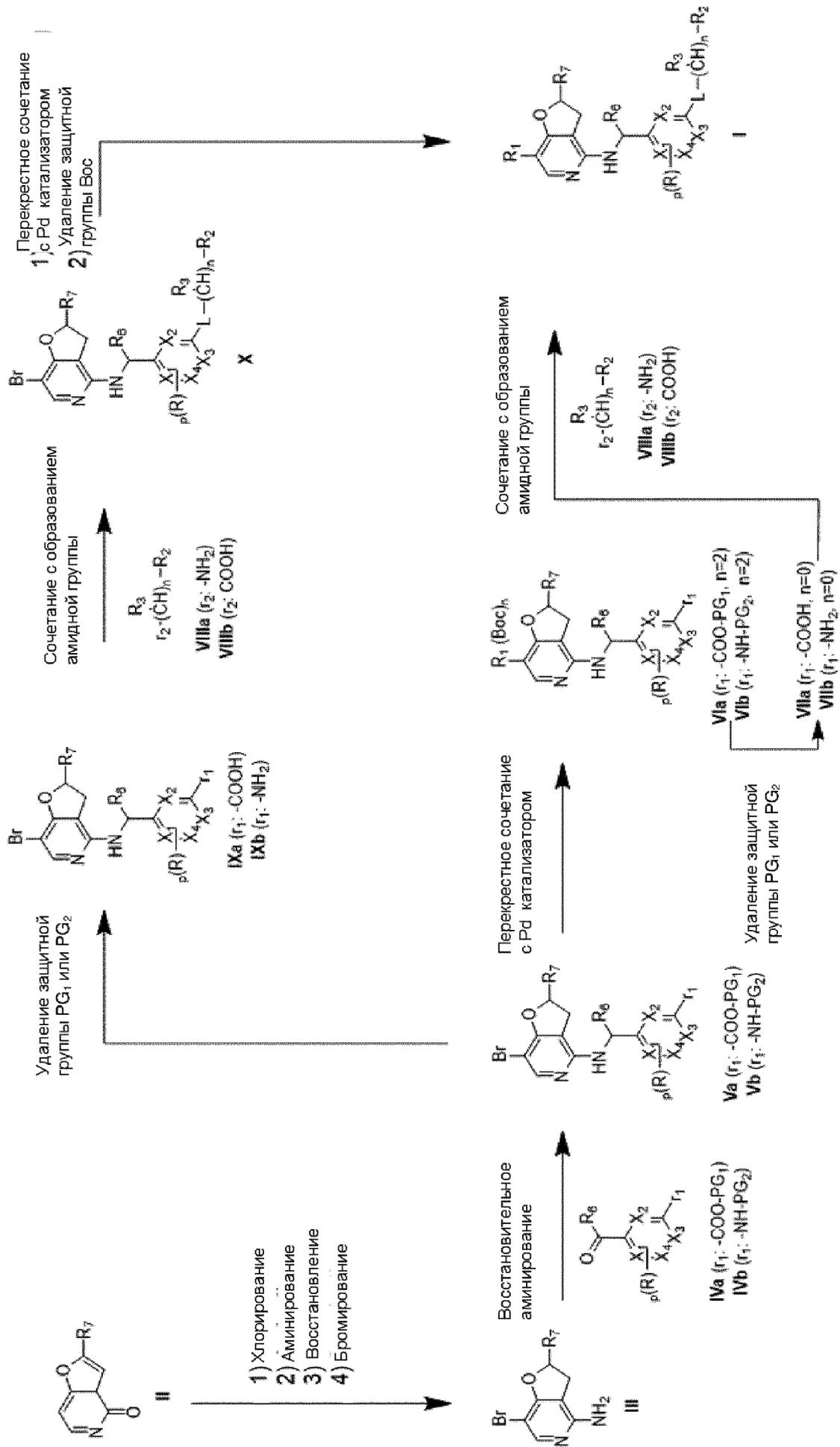


I

Соединения формулы (I) могут содержать один или большее количество стереогенных центров. Энантиомерно чистые соединения можно получить по обычным реакциям, например, по реакциям, описанным ниже, с использованием энантиомерно чистых исходных веществ и промежуточных продуктов. Эти промежуточные продукты могут иметься в продаже или их легко получают специалисты с общей подготовкой в данной области техники.

В другом подходе энантиомерно чистые соединения можно получить из соответствующих рацематов очисткой с помощью хиральной хроматографии. Стереохимически чистые соединения можно получить путем хирального разделения из смеси стереоизомеров или (когда имеются два или большее количество стереогенных центров - т. е. хиральных центров - в соединениях формулы (I)) последовательно путем хроматографического разделения диастереоизомеров с последующим дополнительным хиральным разделением на отдельные стереоизомеры.

Схема I



Соединения формулы (I) можно получить по схеме 1 с использованием в качестве исходного вещества имеющегося в продаже промежуточного продукта II или его могут легко получить специалисты в данной области техники.

Промежуточный продукт II можно превратить в промежуточный продукт III с помощью четырех последовательных стадий, включая 1) хлорирование, 2) аминирование, 3) восстановление и 4) бромирование.

Например, стадию хлорирования можно провести путем кипячения с обратным холодильником промежуточного продукта II с подходящим хлорирующим реагентом (неразбавленным или в растворе в органическом растворителе, таким как DCM или диоксан), таким как  $\text{POCl}_3$  или  $\text{SOCl}_2$ .

Стадию аминирования можно провести путем введения замаскированного аммония, такого как бензофенонимин по катализируемой палладием реакции типа Бухвальда с использованием, например, каталитической системы трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)/BINAP с последующим гидролизом бензофенонимина с использованием гидросиламина и получить соответствующий фуоро[3,2-с]пиридин-4-амин. Альтернативно, стадию аминирования можно провести путем введения 4-метоксибензиламина по реакции  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  (нуклеофильное ароматическое замещение) с последующим удалением защитной группы сильной кислотой, такой как трифторуксусная кислота или метансульфоновая кислота. Восстановление фуоро[3,2-с]пиридин-4-амина с получением 2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-амина (стадия 3) можно провести, например, гидрированием раствора фуоро[3,2-с]пиридин-4-амина в смеси метанол/уксусная кислота в присутствии катализатора Pd/C при высоком давлении  $\text{H}_2$  (например, 10 бар) и при температуре, равной  $50^\circ\text{C}$  или выше. В заключение, промежуточный продукт III можно получить бромированием 2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-амина (стадия 4) по реакции с бромлирующим реагентом, таким как N-бромсукцинимид, в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил или тетрагидрофуран, в течение нескольких часов при низкой температуре (например,  $-10-0^\circ\text{C}$ ).

Промежуточный продукт III и карбонильный промежуточный продукт IVa (или IVb) можно объединить и получить промежуточный продукт Va (или Vb) по реакции восстановительного аминирования, которую можно провести в подходящем растворителе, таком как DCM или THF, в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлор(триизопропокси)титан(IV) или тетраизопропоксид титана(IV) с последующим добавлением восстановительного реагента, такого как триацетоксиборогидрид натрия или цианоборогидрид натрия, в присутствии органической кислоты, такой как уксусная кислота или трифторуксусная кислота.

Промежуточный продукт Va (или Vb) можно превратить в промежуточный продукт VIa (или VIb) путем прямого введения группы  $\text{R}_1$  по катализируемой металлическим палладием реакции перекрестного сочетания, такой как сочетание по Стилле, сочетание по Судзуки или аналогичная (Strategic application of named reactions in

organic synthesis, L. Kurti, B. Czako, Ed. 2005). Например, подходящим катализируемым палладием перекрестным сочетанием для введения  $R_1$ , когда используют 2-аминопиримидин-4-ил, является сочетание по Стилле. Сочетание по Стилле можно провести по реакции промежуточного продукта Va (или Vb) с соответствующим органостаннаном группы  $R_1$  в присутствии Pd катализатора, такого как тетракистрифенилфосфинпалладий(0), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) или  $PdCl_2(dppf)_2$ , в органическом растворителе, таком как диоксан или THF или DMF, в присутствии соли меди(I), такой как тиофен-2-карбоксилат меди(I), при нагревании (90-150°C). Органостаннаны обычно имеются в продаже или их могут легко получить специалисты в данной области техники с использованием имеющихся в продаже галогенидов в качестве исходных веществ. Экспериментальные методики получения органостаннана, не имеющегося в продаже, приведены в экспериментальном разделе. Если  $R_1$  означает 2-аминопиримидин-4-ил, для удобства проведения синтеза при сочетании по Стилле аминогруппу необходимо замаскировать/защитить. Указанную аминогруппу можно легко защитить с помощью одной или даже двух групп Boc и удалить их в удобный момент последовательности стадий синтеза.

Удаление  $PG_1$  (когда  $PG_1$  означает метил или изопропил) из промежуточного продукта VIa с получением промежуточного продукта VIIa можно провести гидролизом с использованием неорганического основания, такого как LiOH или NaOH, в смеси с органическим растворителем, таким как THF и/или метанол с водой, обычно при КТ и в течение от 1 ч до в течение ночи. При указанных выше условиях проведения реакции, если  $R_1$  означает защищенный группой N-бис-Boc 2-аминопиримидин-4-ил, можно отщепить одну группу Boc; затем полное удаление Boc можно провести путем обработки сильной кислотой, такой как трифторуксусная кислота или концентрированная хлористоводородная кислота.

Удаление  $PG_2$  (когда  $PG_2$  означает Boc) из промежуточного продукта VIb с получением промежуточного продукта VIIb можно провести кислотой. Например, отщепление Boc кислотой можно провести с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты или трифторуксусной кислоты. При этих условиях также можно отщепить группы Boc от защищенного двумя группами Boc 2-аминопиримидин-4-ила.

Реакцию между промежуточной кислотой VIIa и промежуточным амином VIIa (или кислотой VIIb и амином VIIb) с получением соединения формулы (I) можно провести при подходящих условиях реакции сочетания с получением амида. Например, промежуточную кислоту VIIa можно ввести в реакцию в присутствии активирующего реагента, такого как TBUTU, NATU или COMU, с органическим основанием, таким как DIPEA или TEA, в подходящем органическом растворителе, таком как DCM или DMF, и при температуре обычно около RT в течение времени в диапазоне от нескольких часов до в течение ночи. Альтернативные условия проведения сочетания с получением амида могут включать реакцию промежуточного продукта VIIa и VIIa в присутствии 1-

(метилсульфонил)-1H-бензотриазола в качестве реагента сочетания с органическим основанием, таким как ТЕА, при температуре до 150°C в течение нескольких часов (например, 4 ч).

Если соединение формулы (I) содержит в R<sub>2</sub> или R<sub>3</sub> первичную или вторичную аминогруппу, эту аминогруппу необходимо замаскировать для стадии сочетания с получением амида путем использования надлежащим образом защищенных (обычно группой Вос) промежуточных продуктов VIIa или VIIb. Защитную группу Вос можно удалить по методикам, аналогичным описанным выше для промежуточных продуктов VIb после сочетания с получением амида.

В некоторых случаях, где соединение формулы (I) содержит в R<sub>2</sub> или R<sub>3</sub> третичную аминогруппу или третичную амидную группу, такие соединения можно получить путем дополнительной обработки соединения формулы (I) (где R<sub>2</sub> или R<sub>3</sub> содержат вторичную аминогруппу) по реакции восстановительного аминирования или амидирования соответствующего вторичного амина, провидимой по общеизвестным методикам.

Соединения формулы (I) можно получить из промежуточного продукта X прямым введением группы R<sub>1</sub> таким же образом (схема 1), как описанный для превращения промежуточного продукта Va в VIa (или Vb в VIb). Если R<sub>1</sub> означает 2-аминопиримидин-4-ил, для удобства проведения сочетания по Стилле аминогруппу необходимо защитить. Указанную аминогруппу можно легко защитить с помощью одной или даже двух групп Вос и удалить их путем отщепления кислотой, как уже описано для промежуточных продуктов VIIa или VIIb.

Промежуточный продукт X можно получить путем сочетания с получением амида промежуточной кислоты IXa и промежуточного амина VIIa (или кислоты VIIb и амина IXb) с использованием условий, аналогичных описанным выше для реакции VIIa и промежуточного продукта VIIa (или VIIb и VIIb). Промежуточные продукты IXa и IXb можно получить из Va и Vb соответственно путем удаления защитной группы PG<sub>1</sub> и PG<sub>2</sub> при условиях, уже описанным для промежуточного продукта VIa и VIb.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы Va или Vb и его применению в качестве промежуточного продукта для получения соединений формулы (I) где PG<sub>1</sub> и PG<sub>2</sub> являются подходящими защитными группами и все другие переменные определены, как для соединений формулы (I) выше. В частности, для промежуточного соединения Va при защите карбоксигруппы путем образования сложного эфира PG<sub>1</sub> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкильную группу, предпочтительно выбранную из метила, изопропила, трет-бутила или этила, еще более предпочтительно PG<sub>1</sub> означает метил. Подходящая защитная группа для промежуточных соединений Vb, для защиты аминогруппы путем образования карбамата, PG<sub>2</sub> предпочтительно выбран из Вос (трет-бутоксикарбонил), Cbz (бензилоксикарбонил), этоксикарбонила или метоксикарбонила.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений Va или Vb в качестве промежуточного продукта для получения соединений формулы (I) способом, описанным выше.

Как подробно описано в настоящем изобретении, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами активности киназы, в частности, активности rho-киназы.

Одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно для предупреждения и/или лечения заболевания легких.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения нарушений, связанных с механизмами фермента ROCK, включая нарушения иммунной системы и в особенности для лечения таких нарушений, как заболевания легких.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) для применения для предупреждения и/или лечения нарушения иммунной системы, включая реакцию "трансплантат против хозяина" (GVHD), и заболеваний легких, выбранных из астмы, хронического обструктивного заболевания легких COPD, идиопатического фиброза легких (IPF), легочной гипертензии (PH) и в особенности легочной артериальной гипертензии (PAH).

Кроме того настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения нарушений, связанных с механизмами ферментов ROCK, указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

В частности, настоящее изобретение относится к способам предупреждения и/или лечения, где нарушением является нарушение иммунной системы, такое как реакция "трансплантат против хозяина" (GVHD), и/или респираторное заболевание, выбранное из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), идиопатического фиброза легких (IPF), легочной гипертензии (PH) и в особенности легочной артериальной гипертензии (PAH).

Предпочтительным является применение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для предупреждения указанных выше нарушений.

Также предпочтительным является применение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для лечения указанных выше нарушений.

В общем, соединения, которые являются ингибиторами ROCK можно использовать для лечения многих нарушений, связанных с механизмами фермента ROCK.

В одном варианте осуществления нарушения, которые можно лечить соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают глаукому, воспалительную болезнь кишечника (IBD), нарушения иммунной системы, включая реакцию "трансплантат против хозяина" (GVHD), и заболевания легких, выбранные из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), интерстициального заболевания легких, такого как идиопатический фиброз легких (IPF) и легочная артериальная гипертензия (PAH).

В другом варианте осуществления нарушение, которое можно лечить соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, выбрано из астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD) и интерстициального заболевания легких, такого как идиопатический фиброз легких (IPF) и легочная артериальная гипертензия (PAH).

В другом варианте осуществления нарушение выбрано из идиопатического фиброза легких (IPF) и легочной артериальной гипертензии (PAH).

Способы лечения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в нем пациенту. При использовании в настоящем изобретении "безопасное и эффективное количество" применительно к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или другому фармацевтически активному средству означает количество соединения, достаточное для лечения патологического состояния пациента, но достаточно низкое, чтобы избежать тяжелые побочные эффекты, и тем не менее его может стандартным образом определить специалист в данной области техники. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить однократно или в соответствии с режимом введения, когда некоторое количество доз вводят через разные промежутки времени в течение данного периода времени. Типичные суточные дозы могут меняться в зависимости от конкретного выбранного пути введения.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям соединений формулы (I) в смеси с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей или инертных наполнителей, например, описанных в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и содержащих их фармацевтических композиций для разных путей введения.

Введение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и содержащих их фармацевтических композиций можно провести в соответствии с потребностями пациента, например, перорально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, надчревно и путем вливания), с помощью ингаляции, ректально, вагинально, местно, локально, чрескожно и путем глазного введения.

Разные твердые пероральные дозированные формы, которые можно использовать для введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают такие твердые формы, как таблетки, гелевые капсулы, капсулы, капли, гранулы, лепешки и нерасфасованные порошки. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или вместе с разными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и известными инертными наполнителями, включая суспендирующие агенты, солюбилизаторы, буферные реагенты, связующие, разрыхлители, консерванты, красители,

ароматизаторы, смазывающие вещества и т. п. Также эффективны капсулы, таблетки и гели замедленного высвобождения.

Для введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, также можно использовать разные жидкие пероральные дозированные формы, включая водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие дозированные формы также могут содержать подходящие известные инертные разбавители, такие как вода, и подходящие известные инертные наполнители, такие как консерванты, смачивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно приготовить, как композиции для инъекции, например, для внутривенной инъекции в форме изотонического стерильного раствора. Также возможны другие препараты.

Суппозитории для ректального введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно получить смешиванием соединения с подходящим инертным наполнителем, таким как масло какао, салицилаты и полиэтиленгликоли.

Также известны препараты для вагинального введения могут находиться в форме крема, геля, пасты, пенки или состава для распыления, содержащего в дополнение к активному ингредиенту подходящие носители.

Для местного введения фармацевтическая композиция может находиться в форме кремов, мазей, линиментов, примочек, эмульсий, суспензий, гелей, растворов, паст, порошков, спреев и капель, пригодных для введения на кожу, в глаз, ухо или нос. Местное введение также может включать чрескожное введение с помощью таких средств, как чрескожные пластыри.

Некоторые предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются профилем, применимым для ингаляционного пути введения.

Для лекарственных средств, оптимизированных для ингаляционной доставки, необходимы некоторые характеристики, которые при введении соединения в легкие обеспечивают поддержание локальной концентрации (удерживание в легких), достаточной для оказания фармакологического воздействия желательной продолжительности и небольших уровней в нежелательных системах (т. е. в плазме). Для уменьшения поглощения в легких необходимо оптимизировать одну или большее количество характеристик соединений, таких как, но не ограничиваясь только ими, мембранная проницаемость, скорость растворения и степень основности. Для обеспечения удерживания в легких мембранная проницаемость является низкой, скорость растворения является достаточно низкой и содержится основная группа для усиления связывания с обогащенной фосфолипидами тканью или для обеспечения захвата липосомами. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают одной или большим количеством указанных выше характеристик, которые желательны для соединений для ингаляции.

Другие предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются профилем, применимым для перорального пути введения. Для лекарственных средств, оптимизированных для пероральной доставки, необходимы некоторые характеристики, которые при пероральном введении обеспечивают всасывание в GI (желудочно-кишечном) тракте и плохо удаляются для обеспечения хорошей биодоступности (F%) и таким образом поддержания достаточной концентрации в плазме и целевых тканях в течение времени, достаточного для поддержания фармакологического воздействия. Для усиления пероральной биодоступности необходимо оптимизировать одну или большее количество характеристик соединений, таких как, но не ограничиваясь только ими, мембранная проницаемость и клиренс *in vivo*. В связи с этим для обеспечения пероральной биодоступности мембранная проницаемость является высокой и соединения обладают уменьшенными активными участками (оптимизированный клиренс *in vitro*). В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают одной или большим количеством указанных выше характеристик, перорального соединения.

Для лечения заболеваний дыхательных путей соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, как указано выше, можно вводить путем ингаляции.

Препараты для ингаляции включают порошки для ингаляции, содержащие пропеллент дозируемые аэрозоли или не содержащие пропеллент препараты для ингаляции.

Для введения в виде сухого порошка можно использовать одно- или многодозовые ингаляторы. В этом случае порошок можно поместить в желатиновые, пластмассовые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки или в резервуар.

К порошкообразным соединениям, предлагаемым в настоящем изобретении, можно добавить разбавитель или носитель, обычно нетоксичный и химически инертный по отношению к соединениям, предлагаемым в настоящем изобретении, например, лактозу или любую другую добавку, пригодную для улучшения вдыхаемо фракции.

Аэрозоли для ингаляции, содержащие газ-пропеллент, такой как гидрофторалканы, могут содержать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в растворе или в дисперсной форме. Приводимые в действие пропеллентом препараты также могут содержать другие ингредиенты, такие как соразтворители, стабилизаторы и необязательно другие инертные наполнители.

Не содержащие пропеллент препараты для ингаляции, содержащие соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде и их можно доставлять с помощью струйных или ультразвуковых небулайзеров, известных из предшествующего уровня техники, или с помощью небулайзеров "мягкого" аэрозоля", таких как Respimat<sup>®</sup>.

Настоящее изобретение также предпочтительно относится к соединениям формулы (I) и/или содержащим их фармацевтическим композициям для применения ингаляционным путем введения, в особенности для предупреждения и/или лечения астмы,

хронического обструктивного заболевания легких COPD, идиопатического фиброза легких (IPF), легочной гипертензии (PH) и в особенности легочной артериальной гипертензии (PAH), предпочтительно для предупреждения и/или лечения астмы, хронического обструктивного заболевания легких COPD, идиопатического фиброза легких (IPF).

Настоящее изобретение также предпочтительно относится к соединениям формулы (I) и/или содержащим их фармацевтическим композициям, для применения пероральным путем введения, в особенности для предупреждения и/или лечения астмы, хронического обструктивного заболевания легких COPD, идиопатического фиброза легких (IPF), легочной гипертензии (PH) и в особенности легочной артериальной гипертензии (PAH), предпочтительно для предупреждения и/или лечения легочной гипертензии (PH) и в особенности легочной артериальной гипертензии (PAH). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, независимо от пути введения, можно вводить в виде единственного активного средства или в комбинации (т. е. в виде совместных терапевтических средств при введении в комбинации в фиксированной дозе или при объединенной терапии отдельно приготовленными активными ингредиентами) с другими фармацевтически активными ингредиентами, выбранными из группы, состоящей из следующих: органические нитраты и доноры NO; вдыхаемый NO; стимулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC); аналог простаглицина PGI<sub>2</sub> и агонист простаглицлиновых рецепторов; соединения, которые ингибируют разложение циклического гуанозинмонофосфата (cGMP) и/или циклического аденозинмонофосфата (cAMP), такие как ингибиторы фосфодиэстераз (PDE) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в особенности ингибиторы PDE 5; ингибиторы нейтрофильной эластазы человека; соединения, ингибирующие каскад передачи сигналов, такие как ингибиторы тирозинкиназы и/или серин/треонинкиназы; антитромботические средства, например, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты или профибринолитические вещества; активные вещества для снижения артериального давления, например, антагонисты кальция, антагонисты ангиотензина II, ингибиторы ACE, антагонисты эндотелина, ингибиторы ренина, ингибиторы альдостеронинтазы, блокаторы рецептора альфа, блокаторы рецептора бета, антагонисты минералокортикоидного рецептора; ингибитор нейтральной эндопептидазы; осмотические средства; блокаторы ENaC; противовоспалительные средства, включая кортикостероиды и антагонисты хемокиновых рецепторов; антигистаминные лекарственные средства; противокашлевые лекарственные средства; антибиотики, такие как макролид и лекарственное вещество DNase и селективные расщепляющие средства, такие как рекомбинантная дезоксирибонуклеаза I человека (rhDNase); средства, которые ингибируют проводимое посредством ALK5 и/или ALK4 фосфорилирование Smad2 и Smad3; ингибиторы триптофангидролазы 1 (TPH1) и мультикиназные ингибиторы, бета-2-агонисты, кортикостероиды, антихолинергические или антимускариновые средства, ингибиторы активированных митогеном протеинкиназ (P38 MAP киназа), ингибиторы ядерного фактора каппа-B киназы субъединицы бета (IKK2), модуляторы лейкотриена,

нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs), регуляторы слизи, муколитики, отхаркивающее средство/мукокинетические модуляторы, пептидные муколитики, ингибиторы JAK, ингибиторы SYK, ингибиторы PI3K-дельта или PI3K-гамма и их комбинации.

В предпочтительном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят в комбинации с фосфодиэстеразой V, такой как силденафил, варденафил и тадалафил; органическими нитратами и донорами NO (например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбидмононитрат, изосорбиддинитрат, молсидомин или SIN-1 и вдыхаемый NO); синтетическими простаглицлиновыми аналогами PGI<sub>2</sub>, такими как илопрост, трепростинил, эпопростенол и берапрост; агонистом простаглицлиновых рецепторов, такими как селексипаг и соединения, приведенные в WO 2012/007539; стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (sGC), такими как риоцигуат, и тирозинкиназы, такими как иматиниб, сорафениб и нилотиниб, и агонистом эндотелина (например, мацитентан, босентан, ситаксентан и амбрисентан).

В другом варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят в комбинации с бета-2-агонистами, такими как сальбутамол, салметерол и вилантерол, кортикостероидами, такими как флутиказонпропионат или -фуроат, флунизолид, мометазонфуроат, рофлепонид и циклезонид, дексаметазон, антихолинэргическими или антимускариновыми средствами, такими как ипратропийбромид, окситропийбромид, тиотропийбромид, оксibuтинин и их комбинации.

В другом варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят в комбинации с ингибиторами активированных митогеном протеинкиназ (P38 MAP киназа), ингибиторами ядерного фактора каппа-B киназы субъединицы бета (IKK2), модуляторами лейкотриена, нестероидными противовоспалительными средствами (NSAIDs), регуляторами слизи, муколитиками, отхаркивающим средством/мукокинетическими модуляторами, пептидными муколитиками, ингибиторами JAK, ингибиторами SYK, ингибиторами PI3K-дельта или PI3K-гамма.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему фармацевтические композиции соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, по отдельности или в комбинации или в смеси с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей и/или инертных наполнителей и устройство, которым может быть одно- или многодозовый ингалятор сухого порошка, дозирующий ингалятор или небулайзер.

Дозы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, зависят от разных факторов, включая конкретное подвергающееся лечению заболевание, тяжесть симптомов, путь введения, частота введения, конкретные используемые соединения, эффективность, токсикологический профиль и фармакокинетический профиль

соединения.

Соединения формулы (I) можно успешно вводить например, в дозах от 0,001 до 10000 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 до 500 мг/сутки.

Если соединения формулы (I) вводят ингаляционным путем, их предпочтительно вводят в дозах от 0,001 до 500 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 до 100 мг/сутки.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, пригодна для введения путем ингаляции в разных вдыхаемых формах, таких как вдыхаемые порошки (DPI), содержащие пропеллент дозируемые аэрозоли (PMDI) или не содержащие пропеллент препараты для ингаляции (например, UDV).

Настоящее изобретение также относится к устройству, содержащему фармацевтическую композицию, содержащую соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, которым может быть одно- или многодозовый ингалятор для сухого порошка, дозирующий ингалятор и небулайзер, предпочтительно небулайзер "мягкого" аэрозоля".

Хотя для лечения заболеваний дыхательных путей соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить путем ингаляции; в некоторых случаях их может быть предпочтительно вводить пероральным путем.

Если соединения формулы (I) вводят пероральным путем, их предпочтительно вводят человеку в дозе от 0,001 мг до 100 мг/кг массы тела, часто от 0,01 мг примерно до 50 мг/кг, например, от 0,1 до 10 мг/кг в виде одной или нескольких доз в сутки.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, пригодная для введения пероральным путем, может находиться в разных твердых или жидких формах, таких как таблетки, гелевые капсулы, капсулы, капли, гранулы, лепешки и нерасфасованные порошки или водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и препараты эликсиров.

Следующие примеры подробнее иллюстрируют настоящее изобретение.

## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И СОЕДИНЕНИЙ ПРИМЕРОВ

### Общее описание экспериментов

Химические названия соединений получены с помощью программного обеспечения Structure To Name Enterprise 10.0 Cambridge Software или более позднего.

Очистка с помощью "хроматографии" или "флэш-хроматографии" означает очистку с использованием системы очистки Biotage SPI или эквивалентной системы MPLC с использованием предварительно заполненной полипропиленовой колонки, содержащей несвязанный активированный диоксид кремния и неправильными частицами среднего размера 50 мкм и номинальной пористостью 60Å. Если указаны "NH-диоксид кремния" и "C18-диоксид кремния", они означают соответственно связанный с аминопропильной цепью диоксид кремния и связанный с октадецилуглеродной цепью (C18) диоксид кремния. Фракции, содержащие искомый продукт (идентифицированный путем анализа с помощью TLC и/или LCMS) объединяли и концентрировали в вакууме

или сушили вымораживанием.

Если использовали картридж Isolute® SCX-2, "картридж Isolute® SCX-2", это означает использование, предварительно заполненной полипропиленовой колонки, содержащей сильный катионообменный сорбент - функционализированный неэндкаппированной полисульфоновой кислотой диоксид кремния.

#### Методики LCMS

##### Методика 1

Аппаратура	Acquity H-Class (насос для подачи четырех компонентов/детектор PDA) + масс-спектрометр QDa		
колонка	Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм при 40°C		
Подвижная фаза А	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде		
Подвижная фаза В	0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.)		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,0	97	03
	1,5	01	99
	1,9	01	99
	2,0	97	03
	2,5	97	03
Детекторы	UV, диодная матрица 190-400 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

##### Методика 2

Аппаратура	Acquity H-Class (насос для подачи четырех компонентов/детектор PDA) + масс-спектрометр QDa		
Колонка	Acquity BEH C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм при 40°C		
Подвижная фаза С	0,03% Водный раствор аммиака (об./об.)		
Подвижная фаза D	0,03% аммиак в ацетонитриле (об./об.)		
Скорость потока	0,8 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,0	97	03
	1,5	03	97
	1,9	03	97
	2,0	97	03
	2,5	97	03

Детекторы	UV, диодная матрица 190-400 нм
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)

## Методика 3

Аппаратура	Acquity H-Class (насос для подачи четырех компонентов/детектор PDA) + масс-спектрометр QDa		
Колонка	Acquity BEH C18 1,7 мкм, 50×2,1 мм при 40°C		
Подвижная фаза C	0,03% Водный раствор аммиака (об./об.) (7,66 мМ)		
Подвижная фаза D	0,03% аммиак в ацетонитриле (об./об.) (7,66 мМ)		
Скорость потока	0,8 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% A	%B
	0,0	97	03
	4,0	03	97
	4,4	03	97
	4,5	97	03
	5,0	97	03
Детекторы	UV, диодная матрица 190-400 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 4

Аппаратура	UPLC+Waters DAD+Waters SQD2, с одной квадрупольной линзой UPLC-MS		
Колонка	Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм 100×2,1 мм. (Картридж Plus guard), поддерживают при 40°C		
Подвижная фаза А	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде		
Подвижная фаза В	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в ацетонитриле		
Скорость потока	0,4 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% A	%B
	0,0	95	05
	0,4	95	05
	6,0	05	95
	6,8	05	95
	7,0	95	05
	8,0	95	05

Детекторы	UV, диодная матрица 210 нм-400 нм
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)

## Методика 5

Аппаратура	UPLC+Waters DAD+Waters SQD2, с одной квадрупольной линзой UPLC-MS		
Колонка	Acquity UPLC VEN Shield RP18 1,7 мкм 100×2,1 мм. (Картридж Plus guard), поддерживают при 40°C		
Подвижная фаза А	Водный раствор гидрокарбоната аммония 10 мМ		
Подвижная фаза В	Ацетонитрил		
Скорость потока	0,4 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,0	95	05
	0,4	95	05
	6,0	05	95
	6,8	05	95
	7,0	95	05
	8,0	95	05
Детекторы	UV, диодная матрица 210 нм-400 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 6

Аппаратура	Acquity i-Class (насос для подачи четырех компонентов/детектор PDA) + масс-спектрометр Quattro Micro		
Колонка	Acquity UPLC VEN C <sub>18</sub> 1,7 мкм, 100×2,1 мм, поддерживают при 40°C		
Подвижная фаза А	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде		
Подвижная фаза В	0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.)		
Скорость потока	0,4 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,0	95	05
	0,4	95	05
	6,0	05	95
	6,8	05	95

	7,0	95	05
	8,0	95	05
Детекторы	UV, диодная матрица 200-500 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 7

Аппаратура	Acquity UPLC (насос для подачи двух компонентов/детектор PDA) + масс-спектрометр ZQ		
Колонка	Acquity UPLC ВЕН C <sub>18</sub> 1,7 мкм, 100×2,1 мм, поддерживают при 40°C		
Подвижная фаза А	0,1% Водный раствор аммиака (об./об.)		
Подвижная фаза В	0,1% аммиак в ацетонитриле (об./об.)		
Скорость потока	0,4 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,0	95	05
	0,4	95	05
	6,0	05	95
	6,8	05	95
	7,0	95	05
	8,0	95	05
Детекторы	UV, диодная матрица 200-500 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 8

Аппаратура	HP1100 (насос для подачи четырех компонентов/детектор PDA) + масс-спектрометр ZQ		
Колонка	Xbridge ВЕН C <sub>18</sub> 3,5 мкм, 4,6×50 мм 40°C		
Подвижная фаза А	0,03% Водный раствор аммиака (об./об.)		
Подвижная фаза В	0,03% аммиак в ацетонитриле (об./об.)		
Скорость потока	2,0 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,0	95	05
	0,3	95	05
	4,3	05	95

	5,3	05	95
	5,8	95	05
	6,0	95	05
Детекторы	UV, диодная матрица 190-450 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 9

Аппаратура	Acquity UPLC (насос для подачи двух компонентов/детектор PDA) + масс-спектрометр QDa		
Колонка	CSH C <sub>18</sub> 1,7 мкм, 50×2,1 мм, при 40°C		
Подвижная фаза А	0,05% муравьиная кислота (об./об.) in 95/5 вода/ацетонитрил		
Подвижная фаза В	0,05% муравьиная кислота (об./об.) in 5/95 вода/ацетонитрил		
Скорость потока	1,0 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,0	95	05
	1,50	05	95
	1,90	05	95
	2,0	05	95
	2,3	05	95
Детекторы	UV, диодная матрица 200-500 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 10 и методика 11

Аппаратура	Shimadzu LCMS-2020 С одной квадрупольной линзой масс-спектрометр с жидкостным хроматографом		
Колонка	Aquity HSS C <sub>18</sub> 1,8 мкм, 50×2,1 мм, при 25°C		
Подвижная фаза А	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде		
Подвижная фаза В	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в ацетонитриле		
Скорость потока	0,5 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,00	95	05
	4,00	05	95
	5,00	05	95
	5,20	95	05

	6,00	95	05
Детекторы	UV, 254 нм и 214 нм (методика 10)		
	UV, 254 нм и 220 нм (методика 11)		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 12

Аппаратура	Shimadzu LCMS-2020 С одной квадрупольной линзой масс-спектрометр с жидкостным хроматографом		
Колонка	Aquity HSS C <sub>18</sub> 1,8 мкм, 50×2,1 мм, при 25°C		
Подвижная фаза А	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде		
Подвижная фаза В	0,1% муравьиная кислота (об./об.) в ацетонитриле		
Скорость потока	0,5 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,00	95	05
	10,00	05	95
	10,50	05	95
	11,00	95	05
	12,00	95	05
Детекторы	UV, 254 нм и 214 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

## Методика 13

Аппаратура	Agilent Technologies 1260 Infinity II с DAD детектором/Agilent Technologies InfinityLab LC/MSD		
Колонка	VEN C <sub>18</sub> 1,7 мкм, 50×2,1 мм, при 25°C		
Подвижная фаза А	0,05% Водный раствор аммиака (об./об.)		
Подвижная фаза В	Ацетонитрил		
Скорость потока	0,5 мл/мин		
Программа градиентного режима	Время (мин)	% А	%В
	0,00	80	20
	5,00	70	30
	5,60	70	30
	5,90	05	95
	7,10	05	95

	7,50	80	20
	9,00	80	20
Детекторы	UV, Диодная матрица 190-400 нм		
	Методика ионизации в MS - электрораспыление (положительный/отрицательный ион)		

#### Методики ЯМР

Спектры ЯМР получали с помощью двухканального прибора Bruker Avance 400 МГц, 5 мм QNP зонд H, C, F, P, один градиент Z, работающего под управлением TopSpin 2.1, или с помощью двухканального прибора Bruker Avance III 400 МГц, 5 мм BBFO Plus датчик, один градиент Z, работающего под управлением TopSpin 3.0, или с помощью спектрометра Varian Unity Inova 400 с 5 мм инверсно детектируемым резонансным датчиком, работающим при 400 МГц. Химические сдвиги приведены в виде значений  $\delta$  в м.д. относительно тетраметилсилана. Константы связывания (значения J) приведены в герцах (Гц) и мультиплетности приведены с помощью следующих аббревиатур: s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, m=мультиплет, br=широкий, nd=не определяли.

#### Методики SFC

Если соединения очищали с помощью надкритической жидкостной хроматографии (SFC), использовали препаративную систему SFC Waters Thar Prep100 (насос P200 CO<sub>2</sub>, модифицирующий насос 2545, UV/VIS детектор 2998, регулятор подачи жидкости 2767 со Stacked Injection Module), или полупрепаративную систему Waters Thar Investigator (Waters Fluid Delivery Module, UV/VIS детектор 2998, Waters Fraction Collection Module). Соединения очищали с использованием указанных колонки и условий и фракции, содержащие искомый продукт, концентрировали вакуумным центрифугированием.

Модификатором, используемым в щелочной среде был диэтиламин (0,1% об./об.). Альтернативные модификаторы, такие как муравьиная кислота (0,1% об./об.), уксусная кислота (0,1% об./об.), использовали в качестве кислотного модификатора.

#### Методики MDAP

Соединения очищали с помощью HPLC с обращенной фазой с использованием препаративной системы HPLC Waters Fractionlynx (насос 2525, UV/VIS детектор 2996/2998, регулятор подачи жидкости 2767) препаративной системы HPLC Gilson (насос 322, UV/VIS детектор 155, регулятор подачи жидкости GX-281) или эквивалентной системы. Сбор данных начинали при пороговом значении поглощения при 260 нм и наличии целевого молекулярного иона, обнаруженного при условиях ESI. Фракции, содержащие искомый продукт, лиофилизировали. Подробное описание использованных условий, включая колонку, растворители, градиентный режим и модификатор (кислотный или основной), приведено для некоторых примеров и представлено в основном для содействия. Если конкретные условия не приведены, их легко могут оптимизировать специалисты в данной области техники.

В приведенных ниже процедурах некоторые из исходных веществ указаны с помощью номера "промежуточного продукта" или "примера" при указаниях названия стадии. Если приведено указание на использование "сходной" или "аналогичной" процедуры, то, как понимают специалисты в данной области техники, такая процедура может включать небольшие изменения, например, температуры реакции, количества реагента/растворителя, времени реакции, условий обработки или условий хроматографической очистки.

Стереохимические конфигурации соединений в примерах, если они указаны, устанавливали при допущении о том, что абсолютная конфигурация установленных стереогенных центров исходных веществ сохраняется при условиях проведения всех последующих реакций.

Все растворители и приобретенные реагенты использовали без обработки. Если получение исходных веществ не описано, они имеются в продаже, известны из литературы или их могут легко получить специалисты в данной области техники по стандартным методикам.

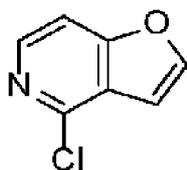
#### Аббревиатуры

ACN (ацетонитрил), BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин), COMU ((1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолинокарбонийгексафторфосфат), DCM (дихлорметан), DIPEA или DIEA (N-этилдиизопропиламин), ДМФА (N,N-диметилформамид), DMSO (диметилсульфоксид), drpf (1,1'-ферроцендиилбис(дифенилфосфин)), EtOH (этанол), EtOAc (этилацетат), FA (муравьиная кислота), HATU (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат, N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанамминийгексафторфосфат-N-оксид), HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), LCMS (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия), MDAР (автоматическая очистка с отбором по массе), MeOH (метанол), Me-THF (2-метилтетрагидрофуран), MTBE (метил-трет-бутиловый эфир), NMP (N-метилпирролидон), ЯМР (ядерный магнитный резонанс), Rt (время удерживания), RT (комнатная температура), SCX (обмен на сильных катионитах), STAB (триацетоксиборогидрид натрия), TBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламинийтетрафторборат), TEA (триэтиламин), TFA (трифторуксусная кислота), THF (тетрагидрофуран).

#### ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И СОЕДИНЕНИЙ ПРИМЕРОВ

##### Пример 1

##### Стадия А

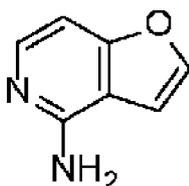


4-Хлорфуоро[3,2-с]пиридин (промежуточный продукт 1А)

Смесь фууро[3,2-с]пириндин-4-ола (70,4 г, 0,52 моля) и фосфорилтрихлорида (430 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Фосфорилтрихлорид отгоняли, остаток выливали в смесь лед/вода и нейтрализовывали до pH~6 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водную фазу дважды экстрагировали с помощью DCM, затем органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc-гексан и получали искомое соединение (72,8 г).

LCMS (методика 10): Rt=2,71 мин, m/z 153,9 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия В

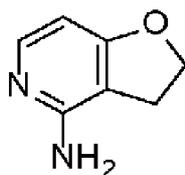


Фууро[3,2-с]пириндин-4-амин (промежуточный продукт 1В)

Раствор промежуточного продукта 1А (72,8 г, 0,47 моля) в сухом толуоле (730 мл) продували аргоном в течение 20 мин, затем добавляли рацемический BINAP (17,72 г, 0,028 моля), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (8,69 г, 0,0095 моля) и трет-бутоксид калия (74,50 г, 0,66 моля). После добавления бензофенонимина (95,5 мл, 0,57 моля) смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT, разбавляли с помощью THF и фильтровали через слой диатомовой земли, затем промывали с помощью THF и диэтиловым эфиром. Объединенный фильтрат выпаривали и остаток переносили в MeOH (260 мл) и по каплям добавляли к раствору гидросиламингидрохлорида (98,87 г, 1,42 моля) в MeOH (1200 мл), который ранее нейтрализовывали в бане со льдом с помощью NaOH (56,91 г, 1,42 моля). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 10-100% EtOAc в гексане и получали твердое вещество, которое дополнительно очищали путем растирания со смесью МТВЕ и DCM и фильтрования. Вторая очистка с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 0-10% MeOH в DCM давало чистое искомое соединение (45,1 г).

LCMS (методика 11): Rt=0,83 мин, m/z 135,0 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия С



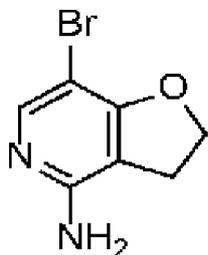
2,3-Дигидрофууро[3,2-с]пириндин-4-амин (промежуточный продукт 1С)

Промежуточный продукт 1В (44,1 г, 0,33 моля) растворяли в MeOH (530 мл) и

уксусную кислоту (56,4 мл), затем 10% Pd/C (50% влажность, 17,74 г) добавляли и реакционную смесь продували аргоном, затем гидрировали при давлении H<sub>2</sub> 10 бар при 50°C при энергичном перемешивании. Через 20 ч для обеспечения полного превращения требовалось добавление еще 0,5 экв. 10% Pd/C (50% влажность) и еще 3 ч гидрирования. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью MeOH. Объединенный фильтрат выпаривали и остаток подвергали распределению между EtOAc (500 мл) и водой (500 мл). Водный слой дополнительно промывали с помощью EtOAc (300 мл), нейтрализовывали твердым NaHCO<sub>3</sub> и насыщали посредством NaCl. Эту водную смесь экстрагировали с помощью DCM (8×300 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (800 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали и получали искомое соединение (24,57 г).

LCMS (методика 12): Rt=0,81 мин, m/z 137,1 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия D

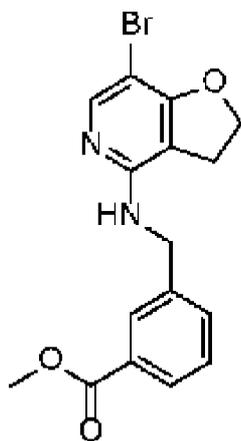


7-Бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-амин (промежуточный продукт 1D)

Промежуточный продукт 1C (24,57 г, 0,180 моля) растворяли в ACN (1230 мл) и затем по каплям добавляли раствор N-бромсукцинимид (35,33 г, 0,198 моля) в ACN (490 мл) в течение 3 ч при -10°C в темноте. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл), водой (500 мл), EtOAc (1000 мл) и водным раствором 5% NaCl (500 мл). Полученные органические и водные фазы разделяли, и водный слой дополнительно промывали с помощью EtOAc (1000 мл). Объединенные органические слои промывали 5% водным раствором NaCl (7×2000 мл) и концентрировали досуха. Оставшееся твердое вещество обрабатывали смесью EtOAc (500 мл) и водой (200 мл), помещали в ультразвуковую ванну на несколько минут и подкисляли 10% водным раствором KHSO<sub>4</sub> (300 мл). Появившееся твердое вещество собирали фильтрованием. Двухфазный фильтрат подвергали распределению и органический слой дважды промывали 10% водным раствором KHSO<sub>4</sub> (по 200 мл). Объединенный водный слой промывали с помощью EtOAc (3×500 мл) и смешивали с собранным ранее твердым веществом. Полученную водную смесь нейтрализовывали до pH7 с помощью NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (3×1000 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl (500 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, и концентрировали и получали искомое соединение (27,1 г).

LCMS (методика 13): Rt=1,69 мин, m/z 215,0/217,0 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия E

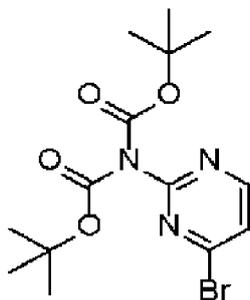


Метил-3-(((7-бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-бензоат  
(промежуточный продукт 1E)

Промежуточный продукт 1D (15,6 г, 0,074 моля) и метил-3-формилбензоат (18,1 г, 0,11 моля) растворяли в безводном DCM (470 мл) с молекулярными ситами и держали в инертной атмосфере. Через 10 мин по каплям добавляли хлор(триизопропокси)титан(IV) (35,4 мл, 0,148 моля) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (31,4 г, 0,148 моля), затем уксусную кислоту (8,5 мл, 0,148 моля) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакцию останавливали метанолом и растворители выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc и насыщенном водном растворе NaHCO<sub>3</sub>. После перемешивания в течение 15 мин смесь фильтровали через тонкий слой диатомовой земли и промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат собирали и органические-водные фазы разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 20% - 40% EtOAc в гексане и получали искомое соединение (19,3 г).

LCMS (методика 9): Rt=0,85 мин, m/z 362,9/364,9 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия F



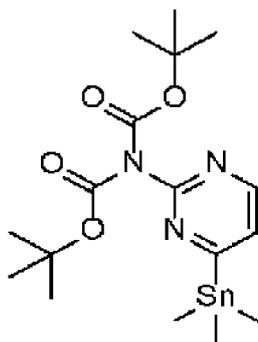
трет-Бутил-(4-бромпиримидин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат  
(промежуточный продукт 1F)

Раствор 4-бромпиримидин-2-амина (0,5 г, 2,87 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (0,63 г, 2,87 ммоль), карбоната калия (0,79 г, 5,75 ммоль) и каталитического количества DMAP в диоксане (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,94 г, 4,3 ммоль) и карбонат калия (1,58 г, 11,5

ммоля) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaCl, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в циклогексане, соответствующие фракции объединяли и концентрировали и получали искомый продукт (416 мг).

LCMS (методика 8): Rt=3,69 мин, m/z 396,0/398,0 [M+Na]<sup>+</sup>

Стадия G

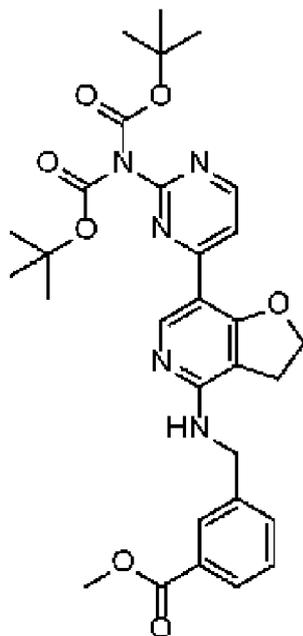


трет-Бутил-(трет-бутоксикарбонил)(4-(триметилстаннил)пиримидин-2-ил)-карбамат (промежуточный продукт 1G)

Дегазированную смесь промежуточного продукта 1F (310 мг, 0,828 ммоля), гексаметилдиолова (0,19 мл, 0,911 ммоля) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (48 мг, 0,042 ммоля) в THF (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaCl, органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в циклогексане, соответствующие фракции объединяли и концентрировали и получали искомый продукт (240 мг).

LCMS (методика 3): Rt=3,30 мин, m/z 458,3-460,3 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия H

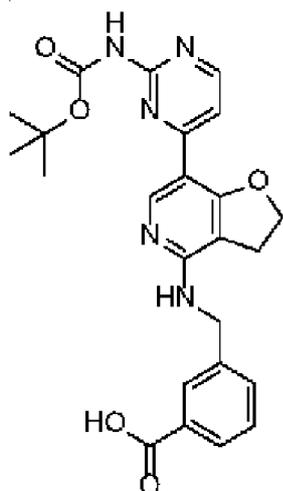


Метил-3-(((7-(2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиримидин-4-ил)амино)метил)бензоат (промежуточный продукт 1H)

Дегазированную смесь промежуточного продукта 1E (1 г, 2,75 ммоль), промежуточного продукта 1G (1,39 г, 3,03 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (160 мг, 0,138 ммоль) и тиофен-2-карбоксилата меди(I) (53 мг, 0,275 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали при 130°C микроволновым излучением в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой диатомовой земли. Раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании с помощью 0-100% этилацетата в циклогексане и получали искомый продукт (929 мг).

LCMS (методика 3): Rt=3,21 мин, m/z 578,5 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия I



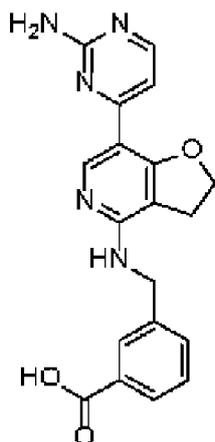
3-(((7-(2-(трет-Бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиримидин-4-ил)амино)метил)бензойная кислота (промежуточный продукт 1I)

Смесь промежуточного продукта 1H (929 мг, 1,62 ммоль), моногидрата гидроксида

лития (0,075 г, 1,78 ммоль) в THF (3 мл), метаноле (3 мл) и воде (6 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Дополнительно добавляли моногидрат гидроксида лития (0,15 г, 3,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 5 ч. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Значение pH водной фазы устанавливали равным ~6-7 1М водным раствором HCl. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме и получали искомый продукт (750 мг).

LCMS (методика 3): Rt=1,49 мин, m/z 464,3 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия J

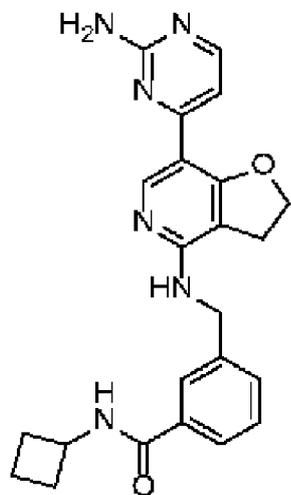


3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)бензойная кислота (промежуточный продукт 1J)

Смесь промежуточного продукта 1I (2 г, 4,32 ммоль) в TFA (10 мл) и дихлорметана (40 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH, очищали с помощью картриджа SCX-2 при элюировании с помощью MeOH и затем 2М метанольным раствором аммиака. Аммиачный раствор концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (1,5 г).

LCMS (методика 4): Rt=2,15 мин, m/z 364,0 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия K



3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-

ил)амино)метил)-N-циклобутилбензамид (пример 1)

Раствор промежуточного продукта 1J (50 мг, 0,138 ммоль), циклобутиламина (13 мкл, 0,151 ммоль), ТВТУ (57 мг, 0,179 ммоль) и DIPEA (72 мкл, 0,413 ммоль) в DMF (1,0 мл) перемешивали при КТ в течение 66 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой пропускали через устройство для разделения фаз, загружали в картридж SCX-2, промывали с помощью MeOH и элюировали 2 н. метанольным раствором аммиака и последний концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании от 0 до 6% 2 н. метанольным раствором аммиака в DCM, концентрировали и сушили вымораживанием и получали искомый продукт (49 мг).

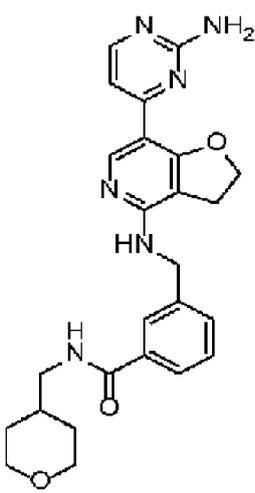
LCMS (методика 6): Rt=2,40 мин, m/z 417,1 [M+H]<sup>+</sup>

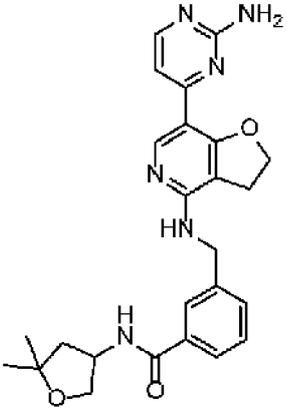
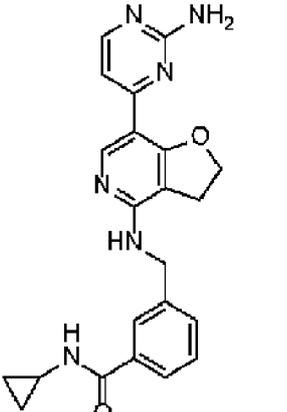
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,06 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,74 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,67 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,40 (dt, J=8,4, 16,4 Гц, 1H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H).

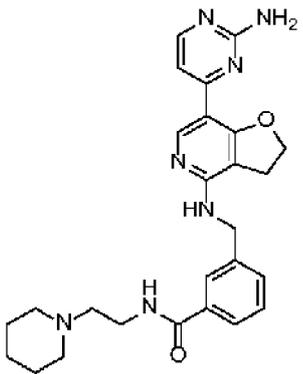
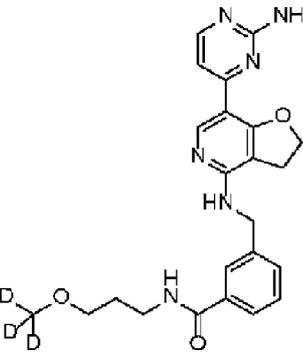
Примеры 2-50

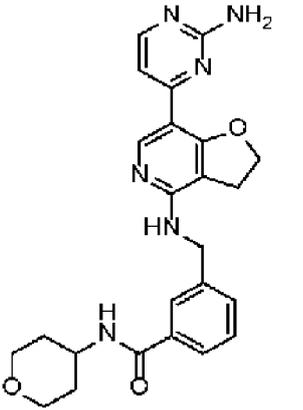
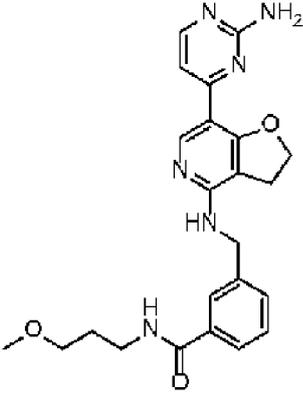
Следующие соединения примеров получали из промежуточного продукта 1J и указанного амина по методике, аналогичной использованной в примере 1.

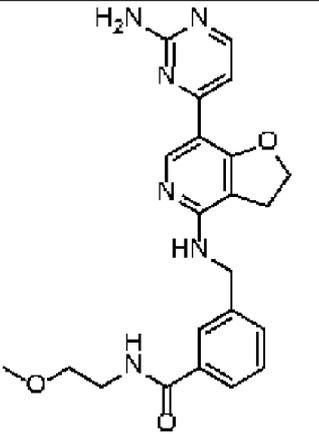
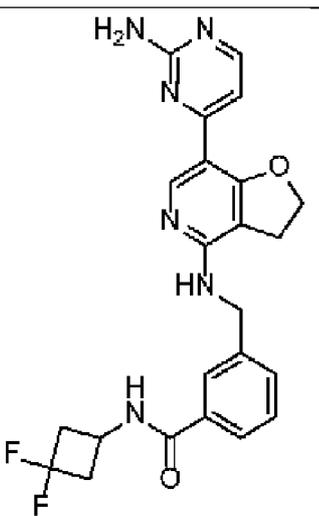
Соединения примеров 32-33, 34-35 и 45-47 получали в виде рацемической смеси с использованием амина, указанного в таблице, и затем разделяли с помощью хиральной SFC по описанным ниже методикам.

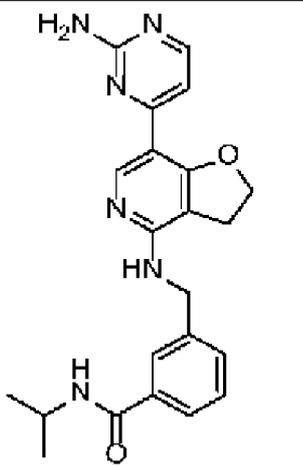
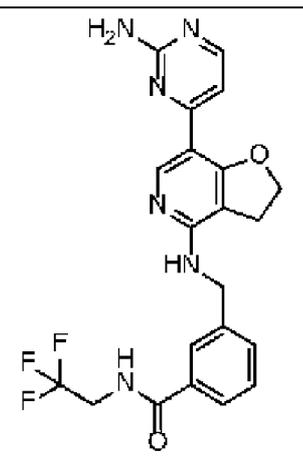
Пример	Структура	Амин	<sup>1</sup> H ЯМР	LC-MS
2	 <p>3-(((7-(2-Аминопиридин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-</p>	(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин	(400 МГц, d6-DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,44 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,15 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,74 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,67 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,83 (dd, J=2,5, 11,3 Гц, 2H), 3,25 (dt, J=1,8, 11,6 Гц, 2H), 3,14 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,83-	Rt=2,42 мин, m/z 461,1 [M+H] <sup>+</sup> (методика 6)

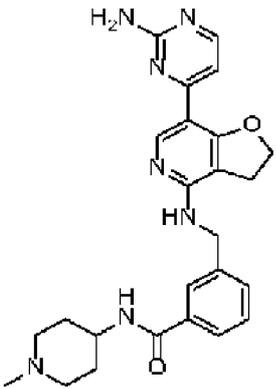
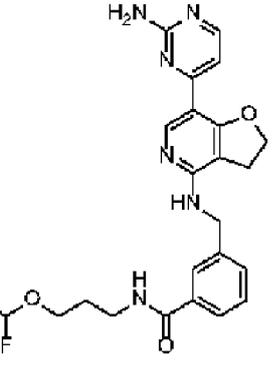
	ил)амино)метил)-N- (тетрагидро-2H- пиран-4- ил)метил)бензамид		1,73 (m, 1H), 1,57 (dd, J=1,8, 12,8 Гц, 2H), 1,24- 1,12 (m, 2H).	
3	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуоро[3,2- с]пиридин-4- ил)амино)метил)-N- (5,5- диметилтетрагидрофур ан-3-ил)бензамид</p>	5,5- Диметилтетр агидрофуран -3-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,66 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,05 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,74 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,68 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,52 (dt, J=7,0, 14,4 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=7,0, 8,8 Гц, 1H), 3,60 (dd, J=6,3, 8,9 Гц, 1H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,07 (dd, J=8,4, 12,5 Гц, 1H), 1,80 (dd, J=7,2, 12,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).	Rt=2,34 мин, m/z 461,2 [M+H] <sup>+</sup> (методика 6)
4	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуоро[3,2- с]пиридин-4-</p>	Циклопропа намин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,15 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,73 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,66 (d, J=6,2 Гц, 2H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,83 (dt, J=4,0, 7,3 Гц, 1H), 0,71- 0,65 (m, 2H), 0,58-0,53 (m,	Rt=2,11 мин, m/z 403,1 [M+H] <sup>+</sup> (методика 6)

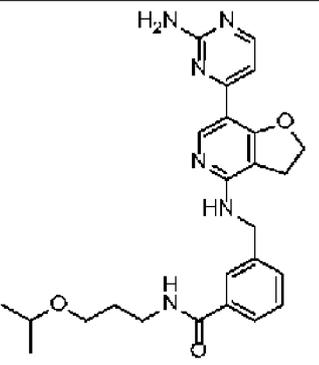
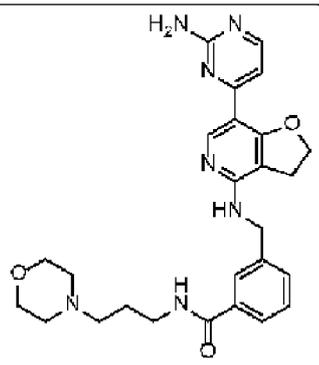
	ил)амино)метил)-N-циклопропилбензамид		2Н).	
5	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензамид</p>	2-(Пиперидин-1-ил)этан-1-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,66 (s, 1H), 8,30 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,15 (dd, J=6,1, 6,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,73 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,67 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,36 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,41 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,38-2,33 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 2H).	Rt=1,77 мин, m/z 474,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 6)
6	 <p>3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-(метокси-d3)пропил)бензамид</p>	Промежуточный продукт 6В	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,43 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,68 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,37 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,04 (t, J=9,0 Гц, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H).	Rt=2,32 мин, m/z 438,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

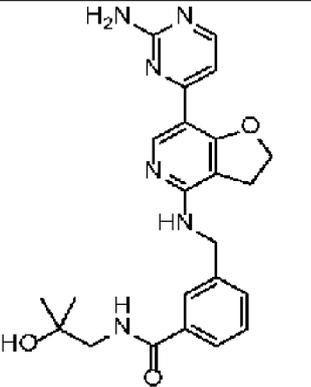
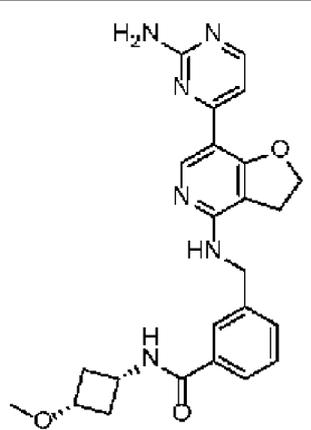
7	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензамид</p>	Тетрагидро-2Н-пиран-4-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,66 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,16 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,73 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,68 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,37 (t, J=11,8 Гц, 2H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H).	Rt=2,09 мин, m/z 447,2 [M+H] <sup>+</sup> (методика б)
8	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-метоксипропил)бензамид</p>	3-Метоксипропан-1-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,66 (s, 1H), 8,42 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,16 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,73 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,67 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,36 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,28 (dd, J=6,8, 12,9 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H).	Rt=2,17 мин, m/z 435,2 [M+H] <sup>+</sup> (методика б)

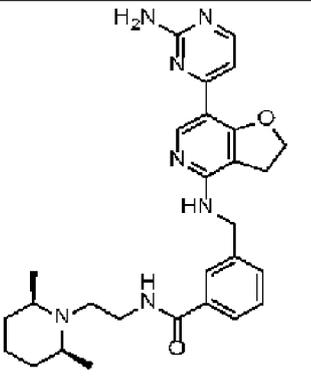
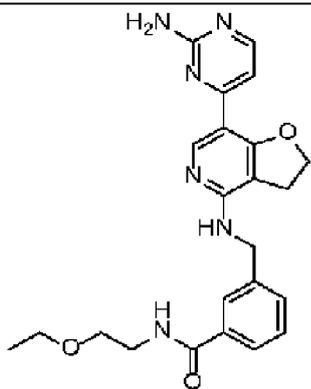
9	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиримидин-4-ил)амино)метил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид</p>	2-Метоксиэтан-1-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,49 (t, J=5,0Гц, 1H), 8,06 (d, J=5,4Гц, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,5Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,2Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,0Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9Гц, 2H), 4,69 (d, J=5,7Гц, 2H), 3,49-3,38 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,04 (t, J=8,8Гц, 2H).	Rt=2,14 мин, m/z 421,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
10	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиримидин-4-ил)амино)метил)-N-(3,3-дифторциклобутил)бензамид</p>	3,3-Дифторциклобутан-1-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,82 (d, J=7,2Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,7Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,42 (t, J=8,0Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,3Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9Гц, 2H), 4,69 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,04 (t, J=8,8Гц, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H).	Rt=2,62 мин, m/z 453,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

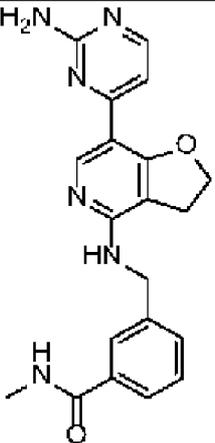
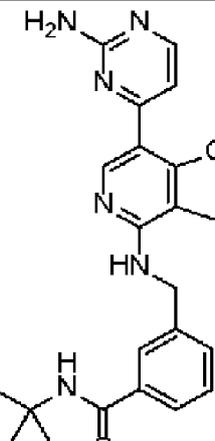
11	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-изопропилбензамид</p>	Пропан-2-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,3Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,1, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,6Гц, 1H), 7,17 (t, J=5,9Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,1Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=4,8Гц, 2H), 4,68 (d, J=5,9Гц, 2H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,04 (t, J=8,8Гц, 2H), 1,17 (d, J=6,7Гц, 6H).	Rt=2,38 мин, m/z 405,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
12	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид</p>	2,2,2-Трифторэтан-1-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 9,08 (t, J=6,2Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,2Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,7Гц, 1H), 7,19 (t, J=5,7Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,1Гц, 2H), 4,70 (d, J=6,1Гц, 2H), 4,15-4,02 (m, 2H), 3,05 (t, J=8,9Гц, 2H).	Rt=2,54 мин, m/z 445,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

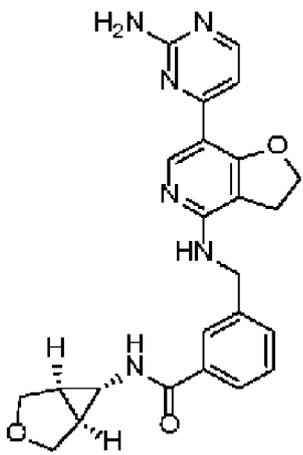
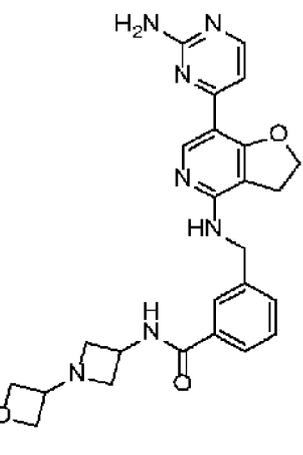
13	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид</p>	1-Метилпиперидин-4-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,8Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,4Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,2Гц, 1H), 7,17 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,0Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0Гц, 2H), 4,66 (d, J=5,8Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,05 (t, J=9,3Гц, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H).	Rt=1,72 мин, m/z 460,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
14	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-(дифторметокси)пропил)бензамид</p>	3-(Дифторметокси)пропан-1-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,51 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,67 (t, J=76,9 Гц, 1H), 6,44-6,41 (m, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,89 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,05 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).	Rt=4,07 мин, m/z 471,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 5)

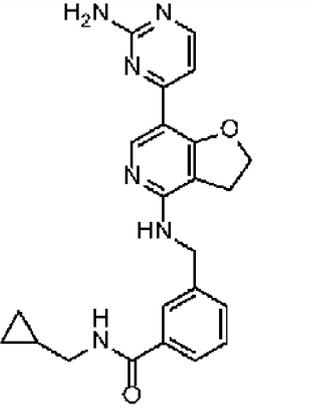
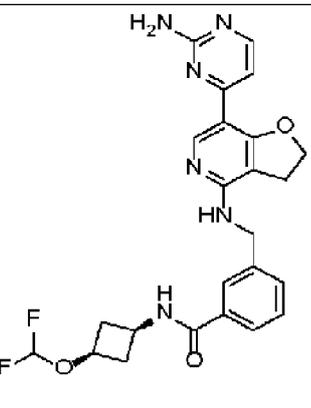
15	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-изопропоксипропил)бензамид</p>	3-Изопропоксипропан-1-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,40 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,41 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,0 Гц, 6H).	Rt=2,75 мин, m/z 463,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
16	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-морфолинопропил)бензамид</p>	3-Морфолинопропан-1-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,68 (br s, 1H), 8,46 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,42 (br s, 2H), 4,75 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,57 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,29 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,04 (t, J=8,8 Гц, 2H), 2,30-2,38 (m, 6H), 1,68 (p, J=6,9 Гц, 2H).	Rt=1,78 мин, m/z 490,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

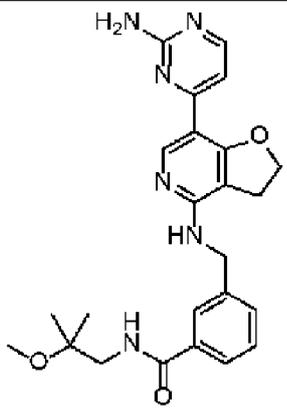
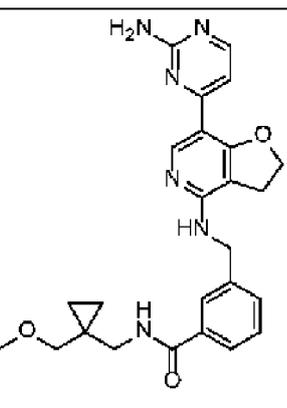
17	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид</p>	1-Амино-2-метилпропан-2-ол	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (br s, 1H), 8,15-8,22 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (br s, 1H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,70 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,57 (br s, 1H), 3,26 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,05 (t, J=8,8 Гц, 2H), 1,11 (s, 6H).	Rt=2,13 мин, m/z 435,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
18	 <p>3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)бензамид</p>	(1S,3S)-3-Метоксициклобутан-1-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,59 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,68 (d, J=6 Гц, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,62 (d, J=7,26 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,04 (t, J=9,1 Гц, 2H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H).	Rt=2,39 мин, m/z 447,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

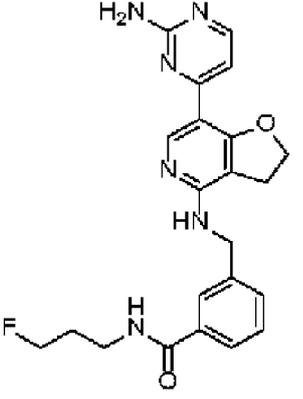
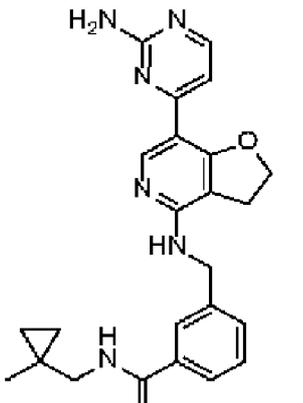
19	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуро[3,2- с]пиридин-4- ил)амино)метил)-N-(2- ((2R,6S)-2,6- диметилпиперидин-1- ил)этил)бензамид</p>	2-((2R,6S)- 2,6- Диметилпип еридин-1- ил)этан-1- амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,43 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6 Гц, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,04 (t, 2H, J=8,7 Гц, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,17-1,06 (m, 8H).	Rt=2,03 мин, m/z 502,5 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
20	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуро[3,2- с]пиридин-4- ил)амино)метил)-N-(2- этоксиэтил)бензамид</p>	2- Этоксиэтан- 1-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,48 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,51-3,38 (m, 6H), 3,05 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,11 (t, J=7,0 Гц, 3H).	Rt=3,79 мин, m/z 435,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 5)

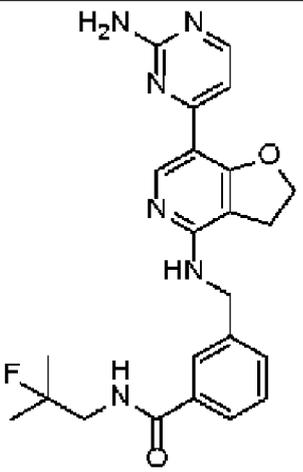
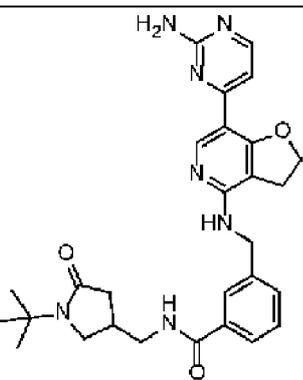
21	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензамид</p>	Метиламин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,1 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (t, J=8,8 Гц, 2H), 2,78 (d, J=4,6 Гц, 3H).	Rt=2,01 мин, m/z 377,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
22	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-метилциклопропил)бензамид</p>	1-Метилциклопропан-1-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,16 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,67 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,37 (s, 3H), 0,75-0,71 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H).	Rt=2,44 мин, m/z 417,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

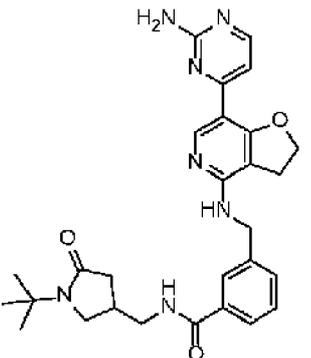
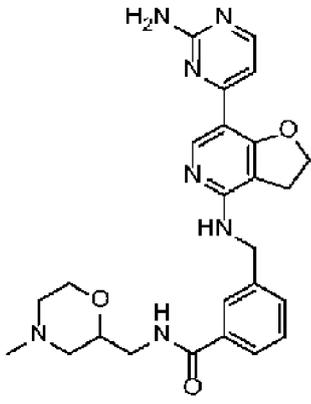
23	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензамид</p>	(1R,5S,6R)-3-Оксабицикло[3.1.0]гексан-6-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,44-6,41 (m, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,68 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,62-2,59 (m, 1H), 1,90-1,89 (m, 2H).	Rt=2,24 мин, m/z 445,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
24	 <p>3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бензамид</p>	1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,3 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,60-4,53 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,56 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,16 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H).	Rt=1,77 мин, m/z 474,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

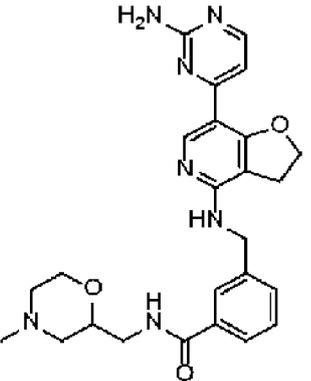
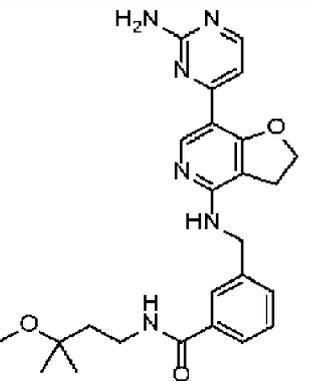
25	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(циклопропилметил)бензамид</p>	Циклопропилметанаминамин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,64 (s, 1H), 8,49 (t, J=5,6Гц, 1H), 8,12 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,14 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,71 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,66 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,11 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,01 (t, J=8,8 Гц, 2H), 1,10-0,96 (m, 1H), 0,42-0,37 (m, 2H), 0,22-0,17 (m, 2H).	Rt=2,49 мин, m/z 417,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
26	 <p>3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-(дифторметокси)циклобутил)бензамид</p>	(1s,3s)-3-(дифторметокси)циклобутан-1-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,67 (m, 2H), 8,17 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,09 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,76 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,05 (t, J=9,0 Гц, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).	Rt=2,83 мин, m/z 483,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)

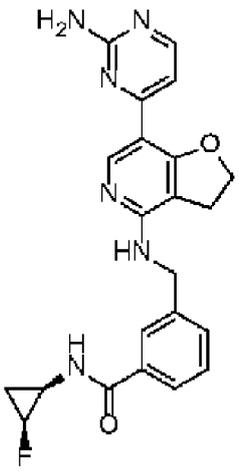
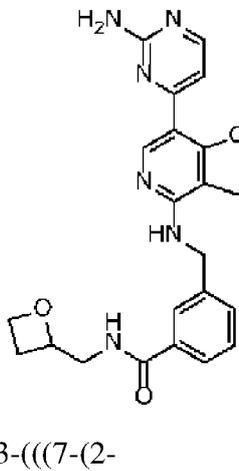
27	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуоро[3,2- с]пиридин-4- ил)амино)метил)-N-(2- метокси-2- метилпропил)бензамид</p>	2-Метокси- 2- метилпропил амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,67 (s, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73- 7,69 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,1Гц, 1H), 7,17 (t, J=5,9Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0Гц, 2H), 4,69 (d, J=5,8Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,05 (t, J=8,9Гц, 2H), 1,11 (s, 6H).	Rt=2,44 мин, m/z 449,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
28	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуоро[3,2- с]пиридин-4- ил)амино)метил)-N-((1- (метоксиметил)циклопро- пил)метил)бензамид</p>	(1- (Метоксимет ил)циклопро пил)метанам ин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,33 (t, J=5,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (ddd, J=1,4, 1,4, 7,8 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J=1,3, 1,3, 7,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,18 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,74 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,31 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,05 (t, J=9,0 Гц, 2H), 0,46 (m, 4H).	Rt=2,52 мин, m/z 461,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

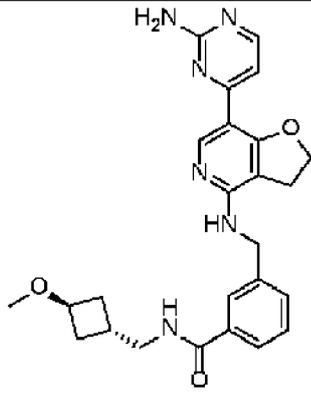
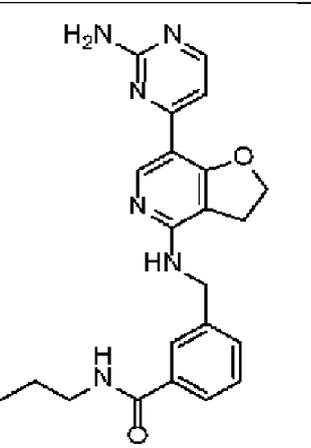
29	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-фторпропил)бензамид</p>	3-Фторпропан-1-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,53 (t, J=5,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,85 (t, J=1,4, Гц, 1H), 7,70 (ddd, J=1,4, 1,4, 7,6 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J=1,4, 1,4, 7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,7, Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,5 Гц, 2H), 4,52 (td, J=5,8, 47,5 Гц, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,05 (t, J=9,1 Гц, 2H), 1,98-1,84 (m, 2H).	Rt=2,27 мин, m/z 423,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
30	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-метилциклопропил)метил)бензамид</p>	(1-Метилциклопропил)метанамин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,44 (s, 1H), 8,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,93 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,62 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J=1,4, 1,4, 7,7 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J=1,4, 1,4, 7,7 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,84 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,52 (t, J=9,1 Гц, 2H), 4,46 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,96 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J=9,1 Гц, 2H), 0,83 (s, 3H), 0,13 (m, 4H).	Rt=2,81 мин, m/z 431,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

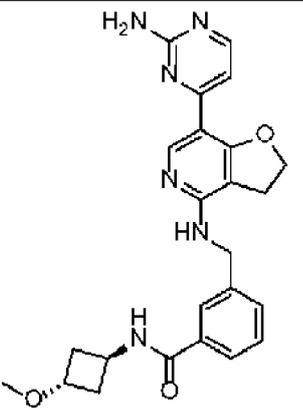
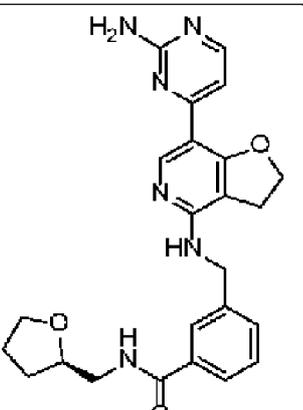
31	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фтор-2-метилпропил)бензамид</p>	2-Фтор-2-метилпропан-1-амин	(400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,58 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (ddd, J=1,4, 1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J=1,4, 1,4, 7,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,48 (dd, J=6,2, 20,0 Гц, 2H), 3,05 (t, J=9,0 Гц, 2H), 1,33 (d, J=22,1 Гц, 6H).	Rt=2,50 мин, m/z 437,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
32	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(трет-бутил)-5-оксопирролидин-3-ил)метил)бензамид (энантиомер 1)</p>	4-(Аминометил)-1-(трет-бутил)пирролидин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,59 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,51 (dd, J=7,4, 9,8 Гц, 1H), 3,27-3,22 (m, 3H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,05 (dd, J=5,4, 16,3 Гц, 1H), 1,31-1,31 (m, 9H).	Rt=3,86 мин, m/z 516,5 [M+H] <sup>+</sup> (методика 5)

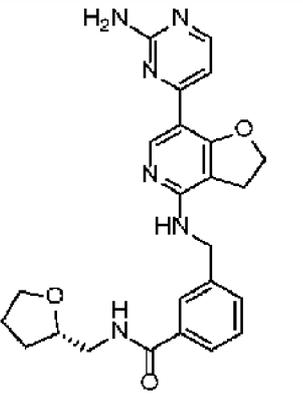
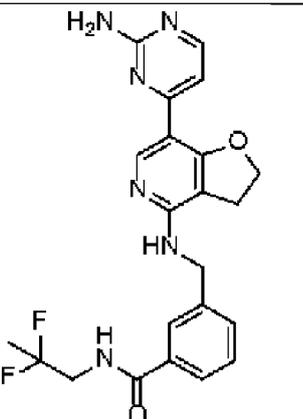
33	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(трет-бутил)-5-оксопирролидин-3-ил)метил)бензамид (энантиомер 2)</p>	4-(Аминометил)-1-(трет-бутил)пирролидин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,51 (dd, J=7,5, 9,7 Гц, 1H), 3,28-3,22 (m, 3H), 3,05 (t, J=9,0 Гц, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,05 (dd, J=5,0, 16,3 Гц, 1H), 1,31-1,30 (m, 9H).	Rt=3,86 мин, m/z 516,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 5)
34	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((4-метилморфолин-2-ил)метил)бензамид (энантиомер 1)</p>	(4-Метилморфолин-2-ил)метанами н	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42-6,39 (m, 2H), 4,77-4,65 (m, 4H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,56 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,70 (dd, J=10,1, 11,1 Гц, 1H).	Rt=2,89 мин, m/z 476,1 [M+H] <sup>+</sup> (методика 7)

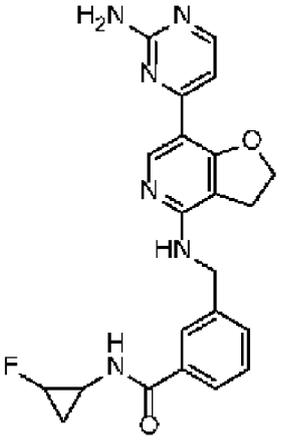
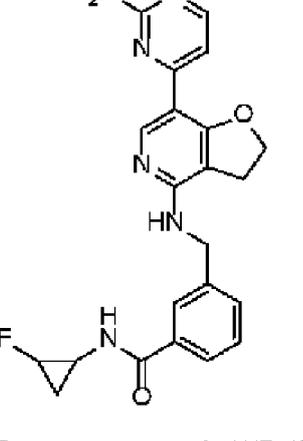
35	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((4-метилморфолин-2-ил)метил)бензамид (энантиомер 2)</p>	(4-Метилморфолин-2-ил)метанами н	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,50 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,76 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,70 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,78 (q, J=1,6, 11,1 Гц, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,48 (dt, J=2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,32-3,25 (m, 3H), 3,05 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,96 (dt, J=3,3, 11,3 Гц, 1H), 1,72 (dd, J=10,0, 11,1 Гц, 1H).	Rt=1,79 мин, m/z 476,2 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
36	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-метокси-3-метилбутил)бензамид</p>	3-метокси-3-метилбутан-1-амин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,39 (dd, J=5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,17 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,1 Гц, 2H), 4,68 (d, J=6,2 Гц, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (t, J=9,0 Гц, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).	Rt=2,58 мин, m/z 463,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

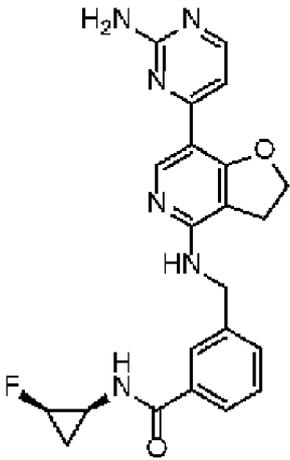
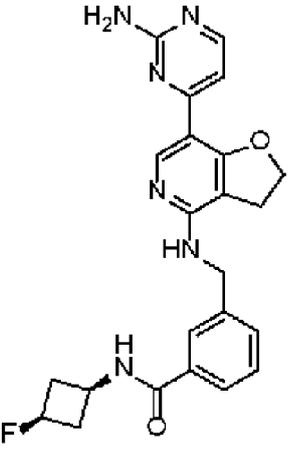
37	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1R,2S)-2-фторциклопропил)бензамид</p>	(1R,2S)-2-Фторциклопропан-1-амин. TsOH	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,7, 1H), 7,18 (t, J=6,1Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,75 (t, J=8,6 Гц, 2H), 4,71-4,65 (m, 2H), 3,04 (t, J=8,8 Гц, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,23-1,08 (m, 2H).	Rt=2,26 мин, m/z 421,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
38	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(оксетан-2-илметил)бензамид</p>	Оксетан-2-ил-илметанамин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,61 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,75 (t, J=9,1 Гц, 2H), 4,68 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,04 (t, J=8,8 Гц, 2H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H).	Rt=2,17 мин, m/z 433,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

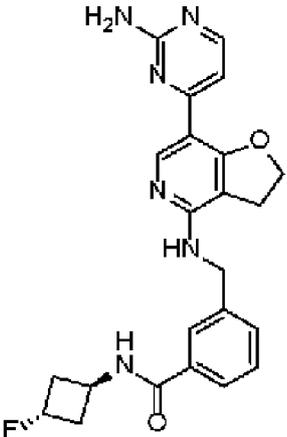
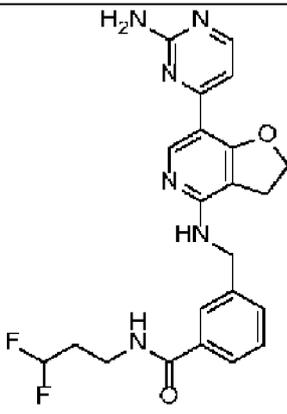
39	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиримидин-4-ил)амино)метил)-N-(((1R,3R)-3-метоксициклобутил)метил)бензамид</p>	[(1R, 3R)-3-Метоксициклобутил]метанамин.НСl	(400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,49 (t, J=5,6Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,5Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,4Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,0Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,7Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,0Гц, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (t, J=9,0Гц, 2H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H).	Rt=2,42 мин, m/z 461,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
40	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиримидин-4-ил)амино)метил)-N-пропилбензамид</p>	Пропиламин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,43 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,17 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,04 (t, J=9,0, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 0,89 (t, J= 7,4 Гц, 3H).	Rt=2,47 мин, m/z 405,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

41	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1R,3R)-3-метоксициклобутил)бензамид</p>	<p>транс-3-метоксициклобутан-1-амин</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,18 (dd, J=6,1, 6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,05 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,29-2,24 (m, 4H).</p>	<p>Rt=2,36 мин, m/z 447,0 [M+H]<sup>+</sup> (методика 4)</p>
42	 <p>(R)-3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид</p>	<p>(R)-(-)-Тетрагидрофурурилами н</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,76 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,2 Гц, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,05 (t, J=9,0 Гц, 2H), 1,93-1,77 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 1H).</p>	<p>Rt=2,35 мин, m/z 447,0 [M+H]<sup>+</sup> (методика 4)</p>

43	 <p>(S)-3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид</p>	(S)-(-)- Тетрагидрофурурилами н	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,76 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,2 Гц, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,05 (t, J=9,0 Гц, 2H), 1,93-1,77 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 1H).	Rt=2,35 мин, m/z 447,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
44	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2,2-дифторпропил)бензамид</p>	2,2- Дифторпропан-1-амин	(400 МГц, DMSO) δ 8,81 (t, J=6,2Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,9Гц, 1H), 7,42 (t, J=7,5Гц, 1H), 7,15 (t, J= 5,8Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,4Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,8Гц, 2H), 4,70 (d, J=6,0Гц, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,04 (t, J=8,7Гц, 2H), 1,62 (t, J=18,7Гц, 3H).	Rt=2,51 мин, m/z 441,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

45	 <p>Транс 3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фторциклопропил)бензамид (энантиомер 1)</p>	<p>транс-2-Фторциклопропанамин 4-метилбензол сульфонат</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,19 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,76 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,83-4,66 (m, 1H), 4,68 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).</p>	<p>Rt=2,34 мин, m/z 421,0 [M+H]<sup>+</sup> (методика 4) первое элюирование</p>
46	 <p>Транс 3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фторциклопропил)бензамид</p>	<p>транс-2-Фторциклопропанамин 4-метилбензол сульфонат</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,19 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,76 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,83-4,66 (m, 1H), 4,68 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).</p>	<p>Rt=2,35 мин, m/z 421,0 [M+H]<sup>+</sup> (методика 4) Второе элюирование</p>

	(энантиомер 2)			
47	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1S,2R)-2-фторциклопропил)бензамид</p>	(1S,2R)-2-Фторциклопропан-1-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68-8,67 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,20 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,78-4,66 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 1,23-1,06 (m, 2H).	Rt=2,27 мин, m/z 421 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
48	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1S,3S)-3-фторциклобутан-1-ил)пропан-1-амин.НСl</p>	цис-Фторциклобутан-1-амин.НСl	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,70-8,66 (m, 2H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,98-4,79 (m, 1H), 4,74 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H).	Rt=2,5 мин, m/z 435 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

	фторциклобутил)бенза мид			
49	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуоро[3,2- с]пиримидин-4- ил)амино)метил)-N- ((1r,3r)-3- фторциклобутил)бенза мид</p>	транс- Фторциклоб утан-1- амин.НСI	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,72-8,67 (m, 2H), 8,22 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,37- 5,21 (m, 1H), 4,82 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,72 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,59-4,52 (m, 1H), 3,09 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,48-2,43 (m, 4H).	Rt=2,48 мин, m/z 435 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
50	 <p>3-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуоро[3,2- с]пиримидин-4- ил)амино)метил)-N- (3,3-</p>	3,3- Дифторпроп ан-1-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,57 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,16 (tt, J=4,4, 56,4 Гц, 1H), 4,75 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,69 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H).	Rt=2,47 мин, m/z 441 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

дифторпропил)бензами			
д			

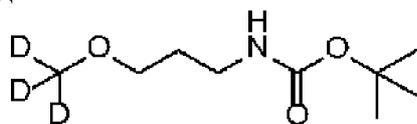
Следующие соединения примеров получали из их рацемических смесей с помощью SFC по описанным ниже методикам.

Рацемат	Условия SFC, использованные для очистки	Энантиомер 1	Энантиомер 2
Пример 32+33	УМС Amylose-C 4,6×250 мм, 5 мкм 55/45 MeOH (0,1% DEA)/CO <sub>2</sub> , 100 мл/мин, 120 бар, 40°C	Пример 32 Rt=5,9 мин (УМС AMYLOSE-C+0,1% DEA iPrOH 55% MeOH)	Пример 33 Rt=10,8 мин (УМС AMYLOSE-C+0,1% DEA iPrOH 55% MeOH)
Пример 34+35	УМС Amylose-C 4,6×250 мм, 5 мкм 55/45 MeOH (0,1% DEA)/CO <sub>2</sub> , 5,0 мл/мин, 120 бар, 40°C	Пример 34 Rt=6,3 мин (Cellulose-C Basic MeOH 20% +0,1% DEA 80% CO <sub>2</sub> )	Пример 35 Rt=9,5 мин (Cellulose-C Basic MeOH 20% +0,1% DEA 80% CO <sub>2</sub> )
Пример 45+46	LUX Cellulose-4 10×250 мм, 5 мкм 45/55 MeOH (0,1% DEA)/CO <sub>2</sub> , 15 мл/мин, 120 бар, 40°C	Пример 45 Rt=4,62 мин (LUX Cellulose basic 0,1% DEA iPrOH 45% MeOH)	Пример 46 Rt=5,75 мин (LUX Cellulose basic 0,1% DEA iPrOH 45% MeOH)

Синтез амина, необходимого для получения соединения примера 6.

Промежуточный продукт 6А

Стадия А



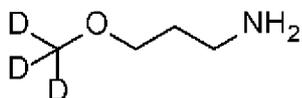
трет-Бутил-(3-(метокси-d<sub>3</sub>)пропил)карбамат (промежуточный продукт 6А)

трет-Бутил-(3-гидроксипропил)карбамат (0,15 мл, 0,856 ммоль) при перемешивании добавляли к смеси 0,1М NaOH (1 мл) и толуола (1,5 мл). Добавляли тетрабутиламмонийбромид (138 мг, 0,428 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до растворения. Добавляли йодметан-d<sub>3</sub> (0,11 мл, 1,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между водой (10 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл), объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в циклогексане. Соответствующие фракции выпаривали и получали продукт (150 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  6,84-6,69 (m, 1H), 3,29 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,94 (q,  $J=6,6$  Гц, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Стадия В

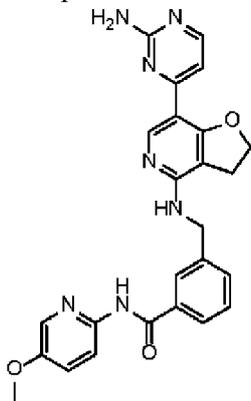


3-(Метокси- $d_3$ )пропан-1-амин (промежуточный продукт 6B)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 6A (150 мг, 0,78 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,3 мл, 3,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой и пропускали через картридж SCX-2 при элюировании с помощью MeOH и затем 2M метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции выпаривали и получали искомый продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,56 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H).

Пример 51



3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид (пример 51)

К раствору промежуточного продукта 1J (94 мг, 0,259 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-1H-бензотриазола (204 мг, 1,03 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (4 мл) добавляли триэтиламин (0,22 мл) и 2-амино-5-метоксипиридин (64 мг, 0,517 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном. Реакционную смесь нагревали при 150°C микроволновым излучением в течение 3 ч. Дополнительно добавляли триэтиламин (0,11 мл) и 1-(метилсульфонил)-1H-бензотриазол (105 мг, 0,570 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь перемешивали при 175°C при нагревании микроволновым излучением в течение еще 2 ч. Реакционную смесь очищали на колонке SCX-2 при элюировании метанолом, затем 2 н. метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме.

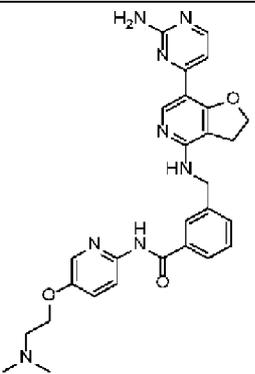
Полученный остаток растворяли в DCM и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 0-100% DCM в этилацетате, затем 20% метанолом в этилацетате. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в смеси 1:1 ацетонитрил : вода и сушили вымораживанием. Полученное твердое вещество очищали с помощью MDAP (Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм 5-60% ацетонитрил/Н<sub>2</sub>О (0,1% FA), 20 мл/мин RT) и получали искомый продукт (12,7 мг).

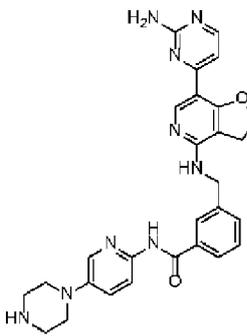
LCMS (методика 4): Rt=2,61 мин, m/z 470,0 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,62 (br s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (s, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=3,2, 9,0 Гц, 1H), 7,44 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,19 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3, 1H), 6,43 (br s, 2H), 4,70-4,79 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (t, J=8,8 Гц, 2H).

#### Примеры 52-53

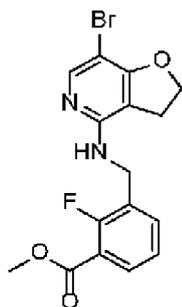
Следующие соединения примеров получали из промежуточного продукта 1J и указанного амина по методике, аналогичной использованной в примере 51. В случае соединений примеров, в которых использовали аминокетероцикл, содержащий защищенную группой Boc аминный фрагмент, группу Boc удаляли после сочетания с получением амида с использованием условий проведения реакции, аналогичных описанным на стадии J для получения промежуточного продукта 1J.

Пример	Структура	Аминокетероцикл	<sup>1</sup> H ЯМР	LC-MS
52	 <p>3-(((7-(2-(диметиламино)этокси)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-c]пиримидин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиримидин-2-ил)бензамид</p>	5-(2-(Диметиламино)этокси)пиримидин-2-амин	(400 МГц, d6-DMSO) δ 10,61 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 8,01 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (ddd, J=1,5, 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,55 (ddd, J=1,3, 1,3, 7,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=3,2, 9,0 Гц, 1H), 7,44 (t, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,07 (d,	Rt=1,97 мин, m/z 527,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

			J=5,4 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,78-4,70 (m, 4H), 4,14 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,05 (t, J=8,6 Гц, 2H), 2,65 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,23 (s, 6H).	
53	 <p>3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид</p>	трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO-d <sub>10</sub> ) 10,50-10,48 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,54 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,19 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,78-4,70 (m, 4H), 3,10-3,02 (m, 6H), 2,88-2,84 (m, 4H).	Rt=1,97 мин, m/z 524,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

Пример 54

Стадия А

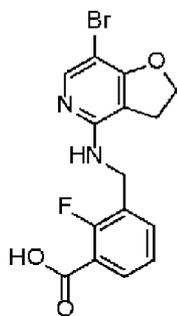


Метил-3-(((7-бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фторбензоат (промежуточный продукт 54А)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 1D (0,40 г, 1,86 ммоль), метил-2-фтор-3-формилбензоата (0,58 г, 3,49 ммоль) и молекулярных сит 4Å в DCM (9 мл) добавляли хлортриизопропоксититан(IV) (0,97 мг, 3,72 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,79 г, 3,72 ммоль) и уксусную кислоту (0,22 г, 0,21 мл, 3,72 ммоль) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакцию останавливали с помощью 1 н. NaOH (8 мл), разбавляли с помощью DCM и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании с помощью 0-70% EtOAc в DCM давала искомый продукт (206 мг).

LCMS (методика 1): Rt=1,24 мин, m/z 380,9/382,9 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия В

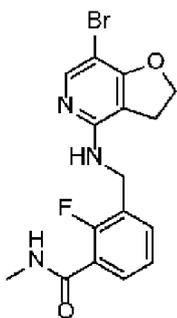


3-(((7-Бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фторбензойная кислота (промежуточный продукт 54В)

Раствор промежуточного продукта 54А (206 мг, 0,54 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (68 мг, 1,62 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (2 мл) и воде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Раствор подкисляли до pH 5-6 с помощью 1 н. HCl, затем полученную смесь экстрагировали с помощью 2-Ме-THF (×4). Объединенные органические фазы сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (198 мг).

LCMS (методика 3): Rt=1,33 мин, m/z 367/369 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия С

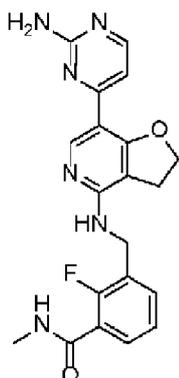


3-(((7-Бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-метилбензамид (промежуточный продукт 54С)

Раствор промежуточного продукта 54В (198 мг, 0,54 ммоль), ТВТУ (225 мг, 0,70 ммоль) и DIPEA (0,56 мл, 3,24 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при КТ в течение 5 мин. Добавляли метиламингидрохлорид (109 мг, 1,62 ммоль) добавляли и раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч. К раствору добавляли воду и продукт трижды экстрагировали с помощью 2-Ме-ТНФ. Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании с помощью 0-10% MeOH в DCM и получали искомый продукт (205 мг).

LCMS (методика 1): Rt=0,90 мин, m/z 380/382 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия D



3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-метилбензамид (пример 54)

Промежуточный продукт 54С (205 мг, 0,54 ммоль), промежуточный продукт 1G (272 мг, 0,59 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (31 мг, 0,027 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (10 мг, 0,054 ммоль) в диоксане (6 мл) дегазировали, затем нагревали микроволновым излучением при 130°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через диатомовую землю, промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (2 мл), раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч. Раствор концентрировали в вакууме и остаток разбавляли с помощью MeOH, пропускали через картридж SCX-2 при элюировании с помощью MeOH и затем 7 н. метанольным раствором аммиака.

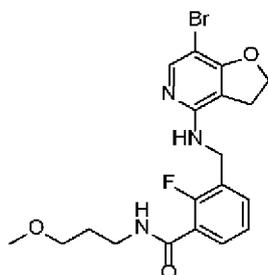
Аммиачный раствор концентрировали в вакууме и продукт очищали с помощью МДАР (Sunfire C18 3×50 мм, 3 мкм, 5-95% АСN/Н<sub>2</sub>O (0,1% FА), 1,7 мл/мин, RT) и получали искомый продукт (26 мг).

LCMS (методика 4): Rt=2,08 мин, m/z 395,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,17 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,19 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,14 (t, J=5,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,76 (t, J=8,5 Гц, 2H), 4,71 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,06 (t, J=8,8 Гц, 2H), 2,79 (d, J=4,6 Гц, 3H).

Пример 55

Стадия А

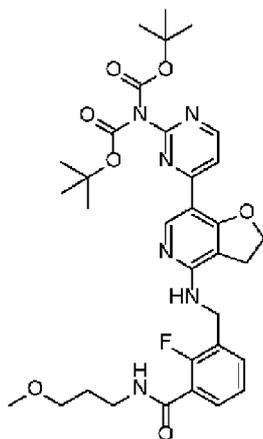


3-(((7-Бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид (промежуточный продукт 55А)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 54В (290 мг, 0,790 ммоль), 3-метоксипропиламина (0,24 мл, 2,37 ммоль) и ТВТУ (330 мг, 1,03 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (0,83 мл, 4,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли дополнительные количества 3-метоксипропиламина (0,08 мл, 0,79 ммоль) и ТВТУ (254 мг, 0,79 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой, затем 5% водным раствором LiCl. Органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании с помощью 0-60% (10% 2M раствор аммиака в MeOH в DCM) в DCM. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (211 мг).

LCMS (методика 1): Rt=1,06 мин, m/z 438,1/440,1 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия В

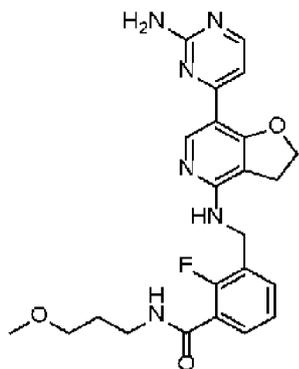


трет-Бутил-(трет-бутоксикарбонил)(4-(4-((2-фтор-3-((3-метоксипропил)-карбамоил)бензил)амино)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)пиримидин-2-ил)-карбамат (промежуточный продукт 55B)

К дегазированному раствору промежуточного продукта 55A (211 мг, 0,481 ммоль) и промежуточного продукта 1G (243 мг, 0,530 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли тиофен-2-карбоксилат меди(I) (9,2 мг, 0,048 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (28 мг, 0,024 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 130°C при нагревании микроволновым излучением в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через диатомовую землю, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали водой и рассолом, затем органические слои отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании с помощью 0-80% (10% 2M раствор аммиака в MeOH в DCM) в DCM. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали продукт (269 мг).

LCMS (методика 1): Rt=1,28 мин, m/z 653,3 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия C



3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид (пример 55)

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 55B (269 мг, 0,0,247 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли с

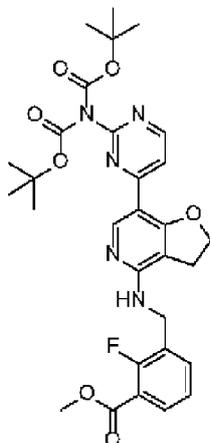
помощью MeOH и пропускали через картридж SCX-2 при элюировании с помощью MeOH и затем 2M метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции выпаривали и очищали с помощью MDAP (Luna Phenyl-Hexyl-21,2×150 мм, 10 мкм 5-60% MeOH/H<sub>2</sub>O (0,1% FA), 20 мл/мин, RT), затем повторно очищали с помощью MDAP (Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм 5-95% ACN/H<sub>2</sub>O (0,1% FA), 20 мл/мин, RT) и получали продукт (20,1 мг).

LCMS (методика 4): Rt=2,33 мин, m/z 453,0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,35 (t, J=5,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,76 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,71 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,40 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H).

Пример 56

Стадия А

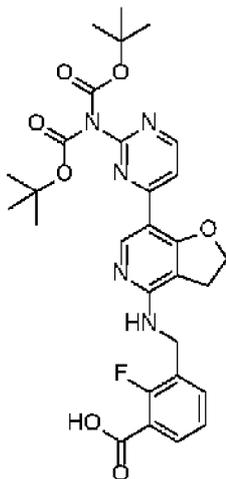


Метил-3-(((7-(2-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фторбензоат (промежуточный продукт 56А)

Промежуточный продукт 56А получали по методике, аналогичной использованной для промежуточного продукта 1Н, путем замены промежуточного продукта 1Е на промежуточный продукт 54А.

LCMS (методика 1): Rt=1,49 мин, m/z 596,1 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия В



3-(((7-(2-(Бис(трет-буксикарбонил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фторбензойная кислота (промежуточный продукт 56В)

Промежуточный продукт 56В получали по методике, аналогичной использованной для промежуточного продукта 1I, путем замены промежуточного продукта 1H на промежуточный продукт 56А.

LCMS (методика 1): Rt=1,32 мин, m/z 582,0 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия С

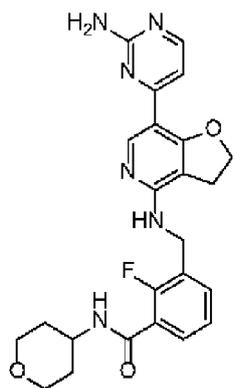


3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фторбензойная кислота (промежуточный продукт 56С)

Промежуточный продукт 56С получали по методике, аналогичной использованной для промежуточного продукта 1J, путем замены промежуточного продукта 1I на промежуточный продукт 56В.

LCMS (методика 1): Rt=0,78 мин, m/z 382,0 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия D



3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензамид (пример 56)

Соединение примера 56 получали по методике, аналогичной использованной для стадии К примера 1, путем замены промежуточного продукта 1J и циклобутиламина соответственно на промежуточный продукт 56С и 4-аминотetraгидропиран.

LCMS (методика 4): Rt=2,31 мин, m/z 465,4 [M+H]<sup>+</sup>

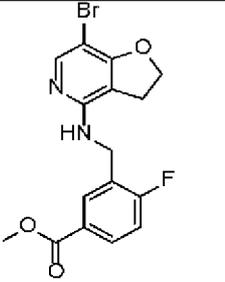
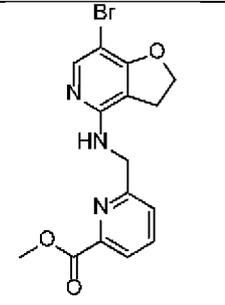
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,34 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,77 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,71 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,07 (t, J=8,5 Гц, 2H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H).

Примеры 57-63

Промежуточные продукты 57А - 63А

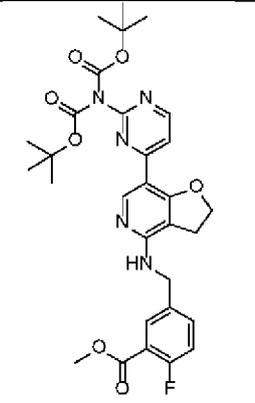
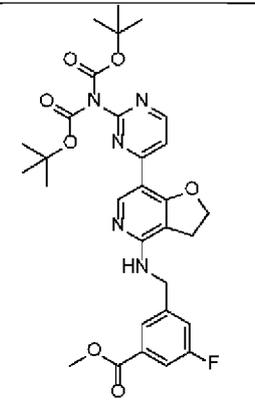
Следующие промежуточные продукты получали аналогично получению промежуточного продукта 54А из промежуточного продукта 1D и указанного альдегида.

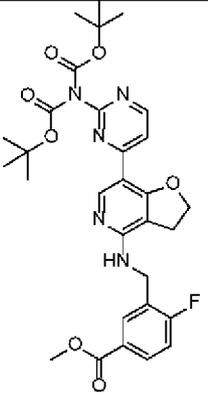
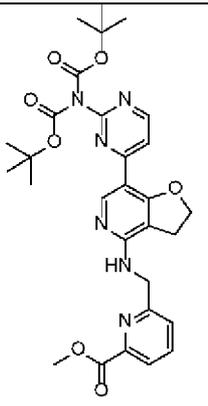
Промежуточный продукт	Структура	Альдегид	LCMS
57А		Метил-2-фтор-5-формилбензоат	Rt=1,55 мин, m/z 381,2/383,2 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)
59А		Метил-3-фтор-5-формилбензоат	Rt=0,78 мин, m/z 380,9/382,9 [M+H] <sup>+</sup> (методика 1)

61A		Метил-4-фтор-3-формилбензоат	Rt=1,59 мин, m/z 381,1/383,2 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)
63A		Метил-6-формил-2-пиридин карбоксилат	Rt=0,99 мин, m/z 363,9/365,8 [M+H] <sup>+</sup> (методика 1)

### Промежуточные продукты 57B - 63B

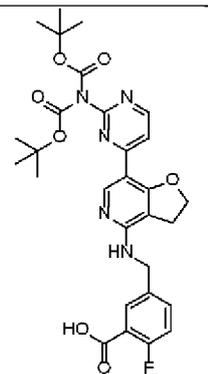
Следующие промежуточные продукты получали по методике, аналогичной использованной для промежуточного продукта 1H, путем замены промежуточного продукта 1E на указанное исходное вещество.

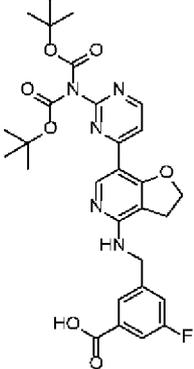
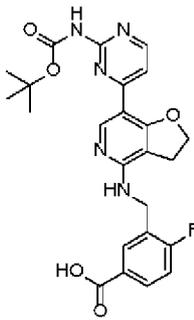
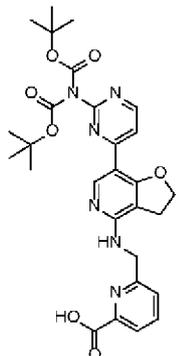
Промежуточный продукт	Структура	Исходное вещество	LCMS
57B		Промежуточный продукт 57A	Rt=1,72 мин, m/z 596,5 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)
59B		Промежуточный продукт 59A	Rt=1,76 мин, m/z 596,5 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)

61B		Промежуточный продукт 61А	Rt=1,77 мин, m/z 596,5 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)
63B		Промежуточный продукт 63А	Rt=1,27 мин, m/z 579,1 [M+H] <sup>+</sup> (методика 1)

#### Промежуточные продукты 57С - 63С

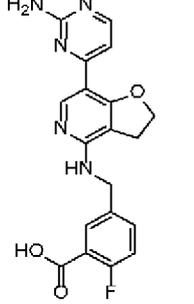
Следующие промежуточные продукты получали по методике, аналогичной использованной для промежуточного продукта 1I, путем замены промежуточного продукта 1H на указанное исходное вещество.

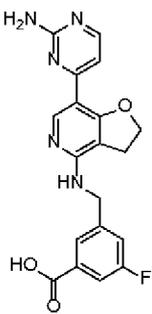
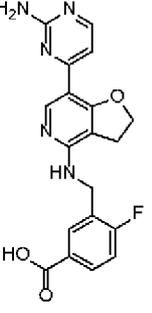
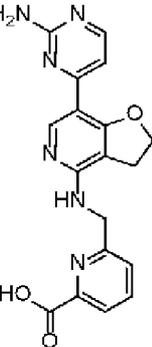
Промежуточный продукт	Структура	Исходное вещество	LCMS
57C		Промежуточный продукт 57B	Rt=1,05 мин, m/z 582,1 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)

59C		Промежуточный продукт 59B	Rt=1,10 мин, m/z 582,5 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)
61C		Промежуточный продукт 61B	Rt=1,07 мин, m/z 482,5 [M+H] <sup>+</sup> (методика 1)
63C		Промежуточный продукт 63B	Rt=1,21 мин, m/z 565,1 [M+H] <sup>+</sup> (методика 1)

#### Промежуточные продукты 57D - 63D

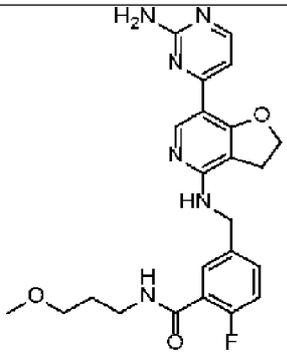
Следующие промежуточные продукты получали по методике, аналогичной использованной для промежуточного продукта 1J, путем замены промежуточного продукта 1I на указанное исходное вещество.

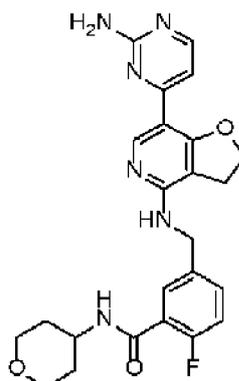
Промежуточный продукт	Структура	Исходное вещество	LCMS
57D		Промежуточный продукт 57C	Rt=0,79 мин, m/z 382,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)

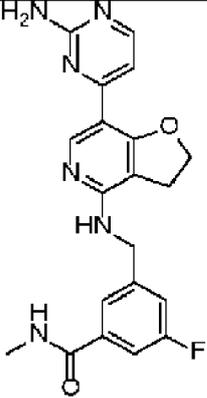
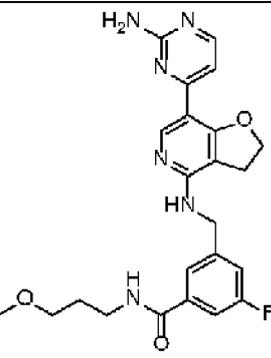
59D		Промежуточный продукт 59C	Rt=0,82 мин, m/z 382,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)
61D		Промежуточный продукт 61C	Rt=0,89 мин, m/z 382,3 [M+H] <sup>+</sup> (методика 2)
63D		Промежуточный продукт 63D	Rt=0,73 мин, m/z 365 [M+H] <sup>+</sup> (методика 1)

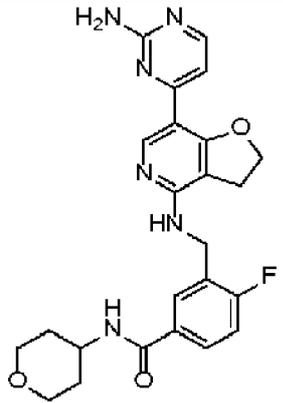
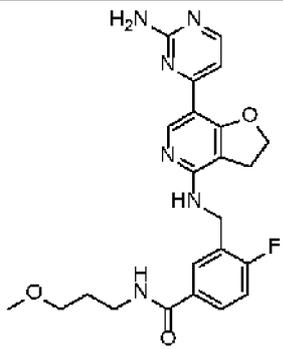
## Примеры 57-63

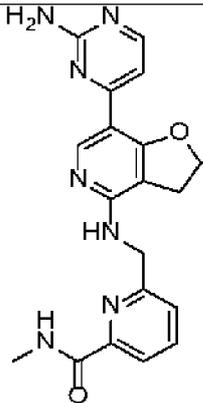
Следующие соединения примеров получали по методике, аналогичной использованной для стадии К примера 1, путем замены промежуточного продукта 1J и циклобутиламина соответственно на промежуточную кислоту и амин, указанные ниже в таблице.

Пример	Структура	Промежуточная кислота/амин	<sup>1</sup> H ЯМР	LC-MS
57	 5-(((7-(2- Аминопиримидин-4-	Промежуточный продукт 57D и 3-метоксипропан-1-амин	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,60 (dd, J=2,3, 7,0 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,07 (d, J=5,3	Rt=2,49 мин, m/z 453,0 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

	ил)-2,3- дигидрофуро[3,2- с]пиридин-4- ил)амино)метил)-2- фтор-N-(3- метоксипропил)бенз амид		Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,63 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,03 (t, J=9,0 Гц, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H).	
58	 <p>5-(((7-(2- Аминопиримидин-4- ил)-2,3- дигидрофуро[3,2- с]пиридин-4- ил)амино)метил)-2- фтор-N-(тетрагидро- 2H-пиран-4- ил)бензамид</p>	Промежуточный продукт 57D и 4- аминотетрагидроп иран	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=2,3, 6,9 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,63 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,86 (td, J=3,2, 11,4 Гц, 2H), 3,39 (dt, J=2,1, 11,6 Гц, 2H), 3,03 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,76 (dd, J=2,3, 12,3 Гц, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H).	Rt=2,35 мин, m/z 465,4 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

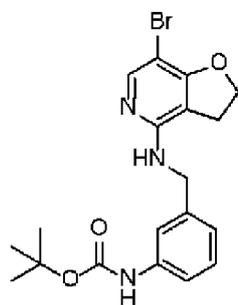
59	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-5-фтор-N-метилбензамид</p>	Промежуточный продукт 59D и метиламингидрохлорид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,67 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,30 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,76 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,69 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,06 (t, J=9,0 Гц, 2H), 2,78 (d, J=4,6 Гц, 3H).	Rt=2,24min, m/z 395 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
60	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-5-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид</p>	Промежуточный продукт 59D и 3-метоксипропиламин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,69 (s, 1H), 8,55 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,24 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,47-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,85 (t, J=8,8 Гц, 2H), 4,73 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,37 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,11 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H).	Rt=2,51 мин, m/z 453 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

61	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-4-фтор-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид</p>	Промежуточный продукт 61D и 4-аминотетрагидропиран	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,30 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=2,2, 7,3 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,14 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,76 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J=5,1 Гц, 2H), 4,00-3,84 (m, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,05 (t, J=9,0 Гц, 2H), 2,36-2,34 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H).	Rt=2,38 мин, m/z 465 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)
62	 <p>3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-4-</p>	Промежуточный продукт 61D и 3-метоксипропиламин	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 8,68 (s, 1H), 8,44 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=2,3, 7,4 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,14 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,76 (t, J=9,1	Rt=2,44 мин, m/z 453 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

	фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид		Гц, 2H), 4,70 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (t, J=8,9 Гц, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H).	
63	 <p>6-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-метилпиколинамид</p>	Промежуточный продукт 63D и метиламингидрохлорид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,71 (q, J=5,1 Гц, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,49 (dd, J=1,6, 7,3 Гц, 1H), 7,25 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,44-6,41 (m, 2H), 4,82-4,75 (m, 4H), 3,12 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,87 (d, J=4,9 Гц, 3H).	Rt=2,06 мин, m/z 378 [M+H] <sup>+</sup> (методика 4)

Пример 64

Стадия А



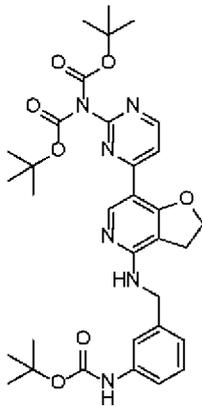
трет-Бутил-(3-(((7-бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-фенил)карбамат (промежуточный продукт 64А)

К раствору промежуточного продукта 1D (300 мг, 1,40 ммоль) и трет-бутил-(3-формилфенил)карбамат (463 мг, 2,09 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли молекулярные сита (4 Å), добавляли хлортрипропоксититан(IV) (0,67 мл, 2,79 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (591 мг,

2,79 ммоль) и уксусную кислоту (0,16 мл, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакцию останавливали с помощью 1 М NaOH (20 мл) и полученную суспензию фильтровали через диатомовую землю, промывали водой и с помощью DCM. Фазы фильтрата разделяли и органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании с помощью 0-50% EtOAc в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (487 мг).

LCMS (методика 2): Rt=1,64 мин, m/z 420,3/422,3 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия В

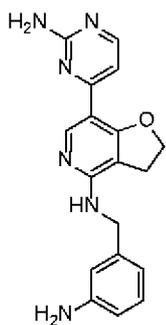


трет-Бутил-(трет-бутоксикарбонил)(4-(4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-бензил)амино)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)пиримидин-2-ил)карбамат (промежуточный продукт 64B)

К дегазированному раствору промежуточного продукта 64A (350 мг, 0,833 ммоль), промежуточного продукта 1G (420 мг, 0,916 ммоль) и тиофен-2-карбоксилата меди(I) (16 мг, 0,0833 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (48 мг, 0,0416 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 130°C при нагревании микроволновым излучением в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит<sup>®</sup>. Полученный фильтрат промывали водой и рассолом, затем органические слои отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и очищали с помощью флэш-хроматографии на картридже с силикагелем при элюировании с помощью 0-40% EtOAc в DCM. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (181 мг).

LCMS (методика 2): Rt=1,78 мин, m/z 635,6 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия С

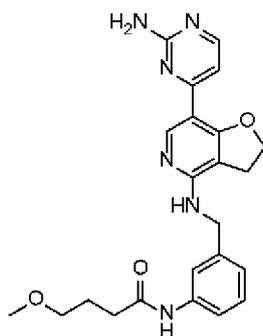


N-(3-Аминобензил)-7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-амин (промежуточный продукт 64С)

К раствору промежуточного продукта 64В (181 мг, 0,285 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (0,87 мл, 11,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное вещество растворяли в MeOH и вводили в колонку SCX-2 при элюировании с помощью MeOH, затем метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (95 мг).

LCMS (методика 2): Rt=1,08 мин, m/z 335,3 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия D



N-(3-(((7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)фенил)-4-метоксибутанамид (пример 64)

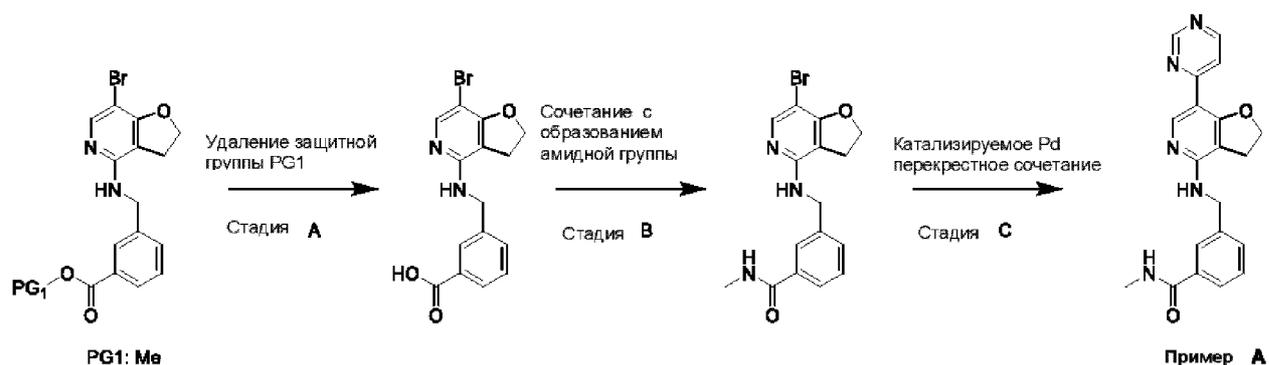
При перемешивании к раствору промежуточного продукта 64С (56 мг, 0,167 ммоль), 4-метоксибутановой кислоты (22 мг, 0,184 ммоль) и TBTU (70 мг, 0,184 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,088 мл, 0,502 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH и пропускали через картридж SCX-2 при элюировании с помощью MeOH и затем 2М метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции выпаривали и дополнительно очищали с помощью MDP (Luna Phenyl-Hexyl-21,2×150 мм, 10 мкм 20-80% MeOH/H<sub>2</sub>O (0,1% FA), 20 мл/мин, RT) и получали искомый продукт (28 мг).

LCMS (методика 4): Rt=2,33 мин, m/z 435,0 [M+H]<sup>+</sup>

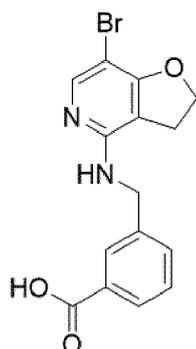
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,2, (s, 0,3 H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,75 (t, J=8,9 Гц, 2H), 4,62 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H), 2,34 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H).

## Пример А (сравнительный)

## Схема



## Стадия А

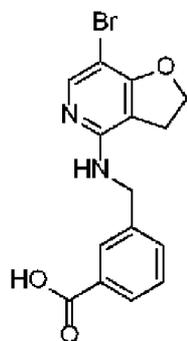


3-(((7-Бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)бензойная кислота (промежуточный продукт АА)

Раствор промежуточного продукта 1Е (100 мг, 0,27 ммоль), моногидрата гидроксида лития (0,035 г, 0,83 ммоль) в THF (1 мл), MeOH (1 мл) и воде (2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Значение pH водной фазы устанавливали равным ~2-3 1М водным раствором HCl. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме и получали искомый продукт (89 мг).

LCMS (методика 1): Rt=0,81 мин, m/z 348,9/350,9 [M+H]<sup>+</sup>

## Стадия В



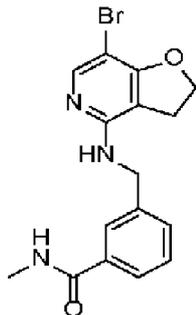
3-(((7-Бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензамид (промежуточный продукт АВ)

Смесь промежуточного продукта АА (40 мг, 0,12 ммоль), метиламингидрохлорида

(23 мг, 0,35 ммоль), ТВТУ (150 мг, 0,46 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,12 мл, 0,69 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Остаток, разбавляли метанолом, пропускали через картридж SCX-2 при элюировании метанолом и затем 2М метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали досуха и получали искомый продукт (29 мг).

LCMS (методика 1): Rt=0,73 мин, m/z 362,0/364,0 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия С



N-Метил-3-(((7-(пиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиримидин-4-ил)амино)метил)бензамид (пример А)

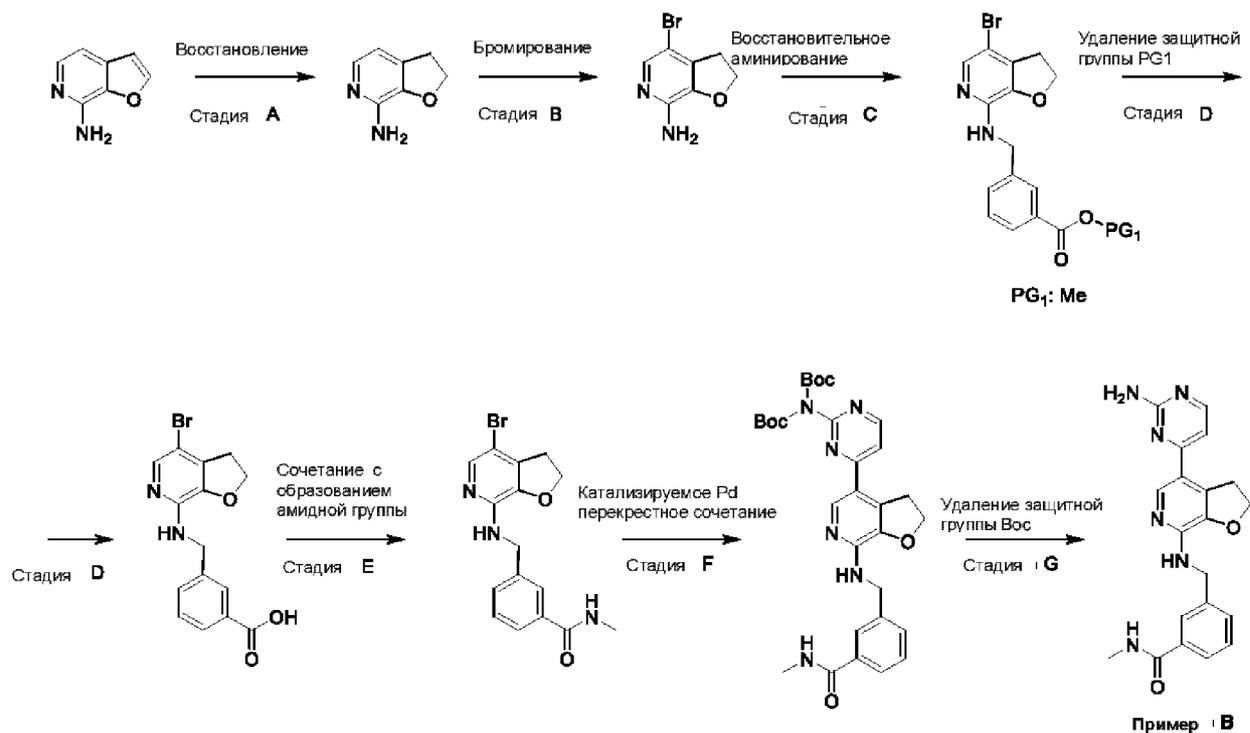
Дегазированную смесь промежуточного продукта АВ (100 мг, 0,28 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (110 мг, 0,304 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)-палладия(0) (16 мг, 0,014 ммоль) и тиофен-2-карбоксилата меди(I) (5,3 мг, 0,028 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали при 150°C микроволновым излучением в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH, пропускали через картридж SCX-2 при элюировании с помощью MeOH и затем 2М метанольным раствором аммиака. Раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 0-10% MeOH в EtOAc. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью MDAP (Luna Phenyl-Hexyl MeOH Acidic 5-60, Luna Фенилгексил-21,2×150 мм, 10 мкм 5-60% MeOH/H<sub>2</sub>O (0,1% FA), 20 мл/мин, RT) и получали продукт (21 мг).

LCMS (методика 4): Rt=2,18 мин, m/z 362,2 [M+H]<sup>+</sup>

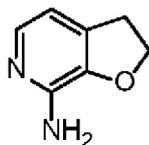
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ d 9,08 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,69 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,46-8,37 (m, 1H), 7,90 (dd, J=1,4, 5,5 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,81 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,72 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,09 (t, J=9,0 Гц, 2H), 2,78 (d, J=4,6 Гц, 3H).

Пример В

Схема



Стадия А

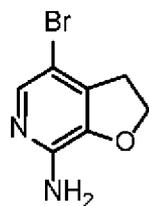


2,3-Дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-7-амин (промежуточный продукт ВА)

Промежуточный продукт ВА получали по методике, аналогичной описанной для промежуточного продукта 1С на стадии С, путем замены промежуточного продукта 1В на фуоро[2,3-с]пиридин-7-амин.

LCMS (методика 10): Rt=0,75 мин, m/z 137,1 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия В

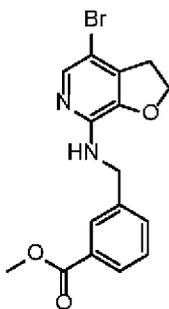


4-Бром-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-7-амин (промежуточный продукт ВВ)

Промежуточный продукт ВВ получали аналогично получению промежуточного продукта 1D путем замены промежуточного продукта 1С на стадии С на промежуточный продукт ВА.

LCMS (методика 12): Rt=1,72 мин, m/z 214,8-216,8 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия С

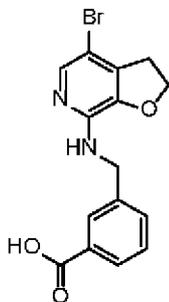


Метил-3-(((4-бром-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)амино)метил)-бензоат  
(промежуточный продукт ВС)

Раствор промежуточного продукта ВВ (500 мг, 2,33 ммоль), метил-3-формилбензоата (573 мг, 3,49 ммоль) и хлортриизопропоксититана(IV) (1212 мг, 4,65 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч с молекулярными ситами. К этому раствору добавляли уксусную кислоту (0,27 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (1478 мг, 6,98 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакцию останавливали с помощью 1 н. NaOH (120 мл), фильтровали через слой диатомовой земли и промывали с помощью DCM. Органическую фазу промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 0-75% этилацетат в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (718 мг).

LCMS (методика 3): Rt=2,90 мин, m/z 363,2/365,2 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия D



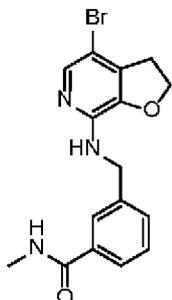
3-(((4-Бром-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)амино)метил)бензойная кислота  
(промежуточный продукт ВD)

Раствор промежуточного продукта ВС (720 мг, 1,98 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (250 мг, 5,95 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (3 мл) и воде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Органическую фазу выпаривали и водную фазу подкисляли до pH 2~3 с помощью 1M HCl. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью Me-THF. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (8 мл), THF (7 мл) и MeOH (3 мл). Дополнительно добавляли моногидрат гидроксида лития (125 г, 2,98 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 ч. Органическую фазу выпаривали и водную фазу подкисляли до pH 2~3 с помощью 1M

HCl. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью Me-THF. Органический слой сушили (над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт (697 мг).

LCMS (методика 2): Rt=0,92 мин, m/z 349,2/351,2 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия E

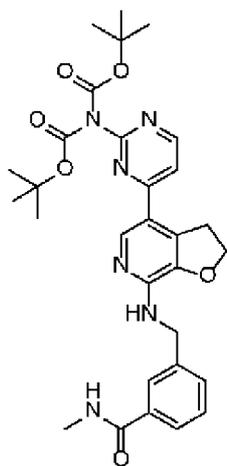


3-(((4-Бром-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-7-ил)амино)метил)-N-метилбензамид (промежуточный продукт BE)

К раствору промежуточного продукта BD (250 мг, 0,716 ммоль) и TBTU (300 мг, 0,931 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DIPEA (075 мл) и метиламингидрохлорид (150 мг, 2,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в MeOH и пропускали через колонку SCX при элюировании с помощью MeOH, затем метанольным раствором аммиака (2M). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме и получали искомый продукт.

LCMS (методика 2): Rt=1,32 мин, m/z 362,3/364,2 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия F



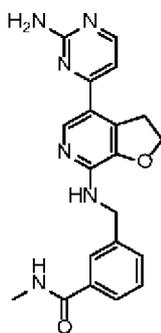
трет-Бутил-(трет-бутоксикарбонил)(4-(7-((3-(метилкарбамоил)бензил)амино)-2,3-дигидрофуоро[2,3-с]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)карбамат (промежуточный продукт BF)

К дегазированному раствору промежуточного продукта BE (122 мг, 0,338 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,0169 ммоль), тиофен-2-карбоксилата меди(I) (6,4 мг, 0,0338 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли промежуточный продукт 1G

(170 мг, 0,371 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 130°C при нагревании микроволновым излучением в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой диатомовой земли. Раствор промывали водой и рассолом и органическую фазу объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество растворяли в DCM и метаноле и очищали с использованием флэш-хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 0-5% метанола в DCM. Остаток концентрировали в вакууме, растворяли в DCM и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 0-5% метанола в DCM. Соответствующие фракции после обеих очисток объединяли и концентрировали в вакууме и получали продукт (79 мг).

LCMS (методика 1): Rt=1,45 мин, m/z 577,1 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия G



3-(((4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофуро[2,3-с]пиридин-7-ил)амино)метил)-N-метилбензамид (пример B)

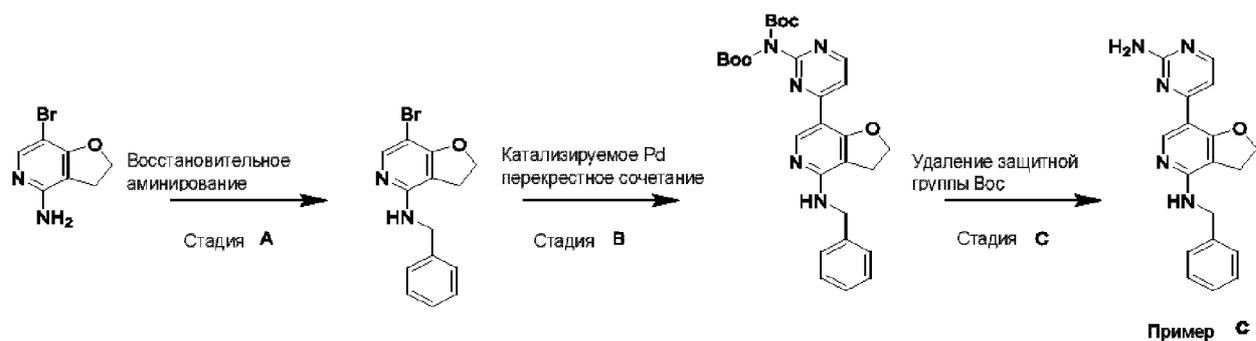
К раствору промежуточного продукта BF (79 мг, 0,137 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь пропускали через колонку SCX-2 при элюировании метанолом, затем 2M метанольным раствором аммиака. Соответствующие фракции объединяли, концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью MDAР (Luna Phenyl-Hexyl-21,2×150 мм, 10 мкм 5-60% MeOH/H<sub>2</sub>O (0,1% FA), 20 мл/мин, RT) и получали искомый продукт (33,8 мг).

LCMS (методика 4): Rt=3,21 мин, m/z 377,0 [M+H]<sup>+</sup>

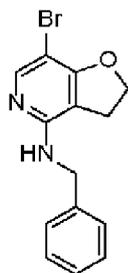
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,40 (m, 1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,48 (br s, 2H), 4,61-4,68 (m, 4H), 3,68 (t, J=8,8 Гц, 2H), 2,78 (d, J=4,6 Гц, 3H).

Пример С

Схема



## Стадия А

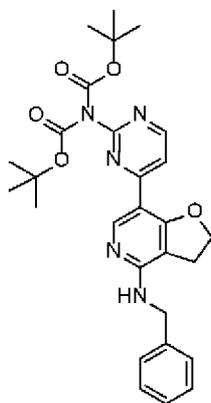


N-Бензил-7-бром-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-4-амин (промежуточный продукт СА)

Промежуточный продукт СА получали аналогично получению промежуточного продукта ВС путем замены метил-3-формилбензоата на бензальдегид.

LCMS (методика 2): Rt=1,57 мин, 303,0-305,0 m/z [M+H]<sup>+</sup>

## Стадия В

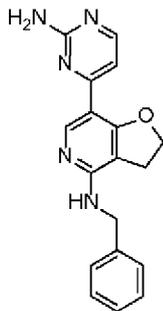


трет-Бутил-(4-(4-(бензиламино)-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)пиримидин-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат (промежуточный продукт СВ)

Промежуточный продукт СВ получали аналогично получению промежуточного продукта ВЕ путем замены промежуточного продукта ВЕ на промежуточный продукт СА.

LCMS (методика 2): Rt=1,73 мин, m/z 520,4 [M+H]<sup>+</sup>

## Стадия С



#### 7-(2-Аминопиримидин-4-ил)-N-бензил-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]пиримидин-4-амин

Соединение примера С получали аналогично получению соединения примера В путем замены промежуточного продукта ВF на стадии G на промежуточный продукт СВ.

LCMS (методика 4): Rt=2,5 мин, m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,13 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,75 (t, J=9,0 Гц, 2H), 4,66 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (t, J=8,9 Гц, 2H).

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ПРЕДЛАГАЕМЫХ В НАСТОЯЩЕМ ИЗОБРЕТЕНИИ.

##### Описание исследования in vitro активности ингибирования ROCK1 и ROCK2

Эффективность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для ингибирования активности rho-киназы можно определить путем анализа 10 мкл образца, содержащего 40 mM Tris pH7,5, 20 mM MgCl<sub>2</sub> 0,1 мг/мл BSA, 50 мкМ DTT и 2,5 мкМ пептидного субстрата (основной миелиновый белок) с использованием набора ADP-Glo (Promega). Соединения растворяли в DMSO, так что конечная концентрация DMSO при анализе равнялась 1%. Все реакции/инкубирование проводили при 25°C. Соединение (2 мкл) и rho-киназу 1 или 2 (4 мкл) смешивали и инкубировали в течение 30 мин. Реакции инициировали путем добавления АТФ (4 мкл), так что конечная концентрация АТФ при анализе равнялась 200 мкМ. После инкубирования в течение 1 ч добавляли 10 мкл реагента ADP-Glo и после инкубирования в течение еще 1 ч добавляли 20 мкл детектирующего киназу буфера и смесь инкубировали в течение еще 45 мин. Интенсивность сигнала люминесценции измеряли люминометром. Контролями являлись лунки для анализа, которые не содержали соединение и фон определяли с использованием лунок для анализа, в которые не добавляли фермент. Для соединений исследовали зависимость ответа от дозы и ингибирование активности киназы рассчитывали при каждой концентрации соединения. Для определения IC<sub>50</sub> (концентрация соединения, необходимая для ингибирования 50% активности фермента) данные аппроксимировали зависимостью ингибирования в % от Log<sub>10</sub> концентрации соединения с использованием сигмоидальной аппроксимации с переменным наклоном и фиксирования максимума равным 100% и минимума равным 0%. Для определения значений K<sub>i</sub> использовали уравнение Чена-Прусова ( $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ ).

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значениями K<sub>i</sub> для

обеих изоформ, которые меньше 500 нМ.

Результаты для отдельных соединений приведены в таблице ниже и представлены в виде диапазонов активности.

#### Описание исследования *in vitro* активности ингибирования PKA

Эффективность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, для ингибирования активности PKA активности можно определить путем анализа 10 мкл образца, содержащего 40 mM Tris pH7,5, 20 mM MgCl<sub>2</sub> 0,1 мг/мл BSA, 50 мкМ DTT и 260 мкМ пептидного субстрата (кептида) с использованием набора ADP-Glo (Promega). Соединения растворяли в DMSO, так что конечная концентрация DMSO при анализе равнялась 1%. Все реакции/инкубирование проводили при 25°C. Соединение и фермент PKA (6 мкл) смешивали и инкубировали в течение 30 мин. Реакции инициировали путем добавления АТФ (4 мкл), так что конечная концентрация АТФ при анализе равнялась 10 мкМ. После инкубирования в течение 30 мин добавляли 10 мкл реагента ADP-Glo и после инкубирования в течение еще 1 ч добавляли 20 мкл детектирующего киназу буфера и смесь инкубировали в течение еще 45 мин. Интенсивность сигнала люминесценции измеряли люминометром. Контролями являлись лунки для анализа, которые не содержали соединения и фон определяли с использованием лунок для анализа, в которые не добавляли фермент. Для соединений исследовали зависимость ответа от дозы и ингибирование активности киназы рассчитывали при каждой концентрации соединения. Для определения IC<sub>50</sub> (концентрация соединения, необходимая для ингибирования 50% активности фермента) данные аппроксимировали зависимостью ингибирования в % от Log<sub>10</sub> концентрации соединения с использованием сигмоидальной аппроксимации с переменным наклоном и фиксирования максимума равным 100% и минимума равным 0%. Для определения значений K<sub>i</sub> использовали уравнение Чена-Прусова ( $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ ).

Активности ингибирования PKA *in vitro* представляли в виде отношения селективностей по сравнению с ROCK-2. Отношение селективностей PKA/ROCK2 рассчитывали путем деления значения K<sub>i</sub> для PKA на значение K<sub>i</sub> для ROCK2 и приведены в следующей таблице.

Таблица 1

Пример №	ROCK 1	ROCK2	Отношение (PKA/ROCK2)
1	+++	+++	**
2	+++	+++	***
3	+++	+++	***
4	+++	+++	***
5	+++	+++	***
6	+++	+++	***
7	+++	+++	***
8	+++	+++	***

9	+++	+++	***
10	+++	+++	**
11	++	++	***
12	++	+++	***
13	+++	+++	***
14	+++	+++	***
15	+++	+++	***
16	+++	+++	***
17	+++	+++	***
18	+++	+++	***
19	+++	+++	***
20	+++	+++	***
21	++	+++	***
22	++	++	**
23	+++	+++	***
24	+++	+++	***
25	+++	+++	***
26	+++	+++	***
27	+++	+++	***
28	++	+++	***
29	+++	+++	***
30	+++	+++	**
31	+++	+++	***
32	+++	+++	***
33	+++	+++	***
34	+++	+++	***
35	+++	+++	***
36	+++	+++	***
37	+++	+++	***
38	+++	+++	***
39	+++	+++	***
40	+++	+++	***
41	+++	+++	***
42	+++	+++	***

43	+++	+++	***
44	+++	+++	***
45	+++	+++	***
46	+++	+++	***
47	+++	+++	***
48	+++	+++	**
49	+++	+++	***
50	+++	+++	***
51	+++	+++	***
52	+++	+++	***
53	+++	+++	***
54	+	++	***
55	++	+++	***
56	++	++	***
57	++	+++	***
58	++	+++	***
59	+++	+++	***
60	+++	+++	***
61	+	++	***
62	+	++	***
63	+	++	***
64	++	+++	***
A	+	+	**
B	+	+	***
C	+	++	*

где соединения классифицировали по активности по отношению к их ингибирующей активности по отношению к изоформам ROCK1 и ROCK2 в соответствии со следующими критериями классификации:

+++ :  $K_i \leq 3$  нМ

++ :  $3 < K_i \leq 30$  нМ

+ :  $K_i > 30$  нМ

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладали благоприятными значениями  $K_i$ , меньшими или равными 30 нМ, предпочтительно даже меньшими или равными 3 нМ, по меньшей мере по отношению к ROCK2; более предпочтительно меньшими или равными 30 нМ, предпочтительно даже меньшими или равными 3 нМ по отношению к обеим изоформам. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении,

являются более активными, чем сравнительные соединения примера А и В.

Кроме того, предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают заметной селективностью по отношению к РКА. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, по меньшей мере в 5 раз, предпочтительно в 10 или большее количество раз более селективны по отношению к ROCK2, чем по отношению к РКА. В целом соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, более селективны, чем сравнительные соединения примера С.

В таблице соединения классифицировали по селективности по отношению к их ингибирующей активности ( $K_i$ ) по отношению РКА по сравнению с изоформой ROCK2 в соответствии со следующими критериями классификации:

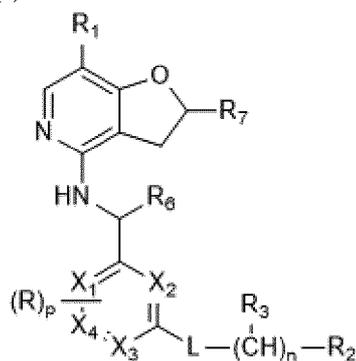
\*\*\* : отношение  $\geq 10$

\*\* :  $5 \leq$  отношение  $< 10$

\* : отношение  $< 5$

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



I

где

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  все означают CH или один из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  и  $X_4$  означает N и другие означают CH;

$p$  равно 0 или является целым числом, равным от 1 до 4;

каждый R, если содержится, в каждом случае независимо выбран из ( $C_1$ - $C_6$ )алкила и галогена, выбранного из F, Cl, Br и I; где предпочтительно R означает F, Cl или метил;

$R_1$  означает пиримидинил, предпочтительно пиримидин-4-ил, замещенный одной или большим количеством групп, выбранных из  $-(CH_2)_mNH_2$ ; особенно предпочтительно  $R_1$  означает 2-аминопиримидин-4-ил;

L означает  $-C(O)NH-$  или  $-NHC(O)-$ ;

$n$  в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

$R_2$  и  $R_3$  в каждом случае независимо выбраны из

-H,

галогена,

-OH,

$-(CH_2)_mNR_4R_5$ ,

( $C_1$ - $C_6$ )алкила,

( $C_1$ - $C_6$ )гидроксиалкила,

( $C_1$ - $C_6$ )алкокси,

( $C_1$ - $C_6$ )алкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкила,

( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкила,

( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкокси,

( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкила,

( $C_3$ - $C_{10}$ )циклоалкила,

арила, гетероарила и ( $C_3$ - $C_6$ )гетероциклоалкила,

каждый этот циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклоалкил

в свою очередь необязательно и независимо замещен одной или большим количеством групп, выбранных из

галогена,  
 -ОН,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,  
 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,  
 алканоила,  
 арила, гетероарила, циклоалкила,  
 арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

каждый указанный арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил дополнительно необязательно и замещен одной или большим количеством групп, независимо выбранных из галогена, выбранного из F, Cl, Br и I, предпочтительно F, -ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,

m в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, одинаковые или разные, выбраны из

-Н,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкила;

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо выбраны из -Н, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

2. Соединение по п. 1,

где X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> все означают группы СН и X<sub>2</sub> означает группу СН или атом азота;

R<sub>1</sub> означает 2-аминопиримидин-4-ил;

все другие переменные являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1,

где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> все означают группу СН;

каждый R, если содержится, в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br и I;

R<sub>1</sub> означает пиримидинил, замещенный с помощью -NH<sub>2</sub>;

L означает -C(O)NH-;

n равно 0;

R<sub>2</sub> выбран из

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

все другие переменные являются такими, как определено в п.1,

отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении

и/или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

4. Соединение по п.3,

где R<sub>2</sub> выбран из метила, этила, пропила, 2-гидрокси-2-метилпропила, 3-метоксипропила, 2-метоксиэтила, 2-этоксиэтила, 3-изопропоксипропила, 3-метокси-3-метилбутила, 2-метокси-2-метилпропила, 3-фторпропила, 2-фтор-2-метилпропила, 2,2-дифторпропила, 3,3-дифторпропила,

отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении

и/или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты

5. Соединение по п.1,

где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> все означают СН;

p равно 0 или является целым числом, равным от 1 до 4;

каждый R, если содержится, означает галоген, в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br и I, где предпочтительно R означает F;

R<sub>1</sub> означает пиримидинил, замещенный с помощью -NH<sub>2</sub>; особенно предпочтительно R<sub>1</sub> означает 2-аминопиримидин-4-ил;

L означает -C(O)NH-;

n в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

R<sub>3</sub>, если содержится, означает H,

и

R<sub>2</sub> означает (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)гетероциклоалкил,

который

в свою очередь необязательно замещен одной или большим количеством групп, выбранных из

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_4\text{R}_5$ ,

$(\text{C}_3-\text{C}_6)$ гетероциклоалкил  $m$  в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

$\text{R}_4$  и  $\text{R}_5$ , одинаковые или разные, выбраны из

-H,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкила,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ гидроксиалкила,

все другие переменные являются такими, как определено в п.1,

отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении

и/или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

6. Соединение по п.5, где  $\text{R}_2$  выбран из тетрагидрофуранила, диметилтетрагидрофуранила, оксетан-2-ила.

7. Соединение формулы (I) по п.1,

где

$\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$  и  $\text{X}_4$  все означают СН или  $\text{X}_2$ , означает N и другие означают СН;

$r$  равно 0 или 1;

каждый R, если содержится, означает F;

$\text{R}_1$  означает 2-аминопиримидин-4-ил;

L означает  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$  или  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ;

$n$  в каждом случае независимо равно 0 или является целым числом, равным 1, 2 или 3;

$\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  в каждом случае независимо выбраны из

-H,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, который представляет собой метил, пропил, изопропил, трет-бутил,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ гидроксиалкила, который представляет собой 2-гидрокси-2-метилпропил,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, который представляет собой 3-метоксипропил, 2-этоксизтил, 3-изопропоксипропил, 3-метокси-3-метилбутил, 2-метоксиэтил, 2-метокси-2-метилпропил,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкила, который представляет собой 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трифторметил, 2-фтор-2-метилпропил, 3-фторпропил, 2,2-дифторпропил, 3,3-дифторпропил,

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$ галогеналкокси $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, который представляет собой 3-(дифторметокси)пропил,

$(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкила, который представляет собой циклопропил, циклобутил,

гетероарила, который представляет собой пиридинил, и

и

$(\text{C}_3-\text{C}_6)$ гетероциклоалкила, который представляет собой азетидин-3-ил, пиперидинил, морфолинил, 5-оксопирролидин-3-ил, (1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил,

каждый этот циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил в свою очередь необязательно и независимо замещен одной или большим количеством групп, выбранных из

галогена, который выбран из F, Cl, Br, I,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, который представляет собой метил, трет-бутил,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, который представляет собой метокси,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, который представляет собой метоксиметил,

R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> означают -H,

отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении, или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

8. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующих:

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-циклобутилбензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5,5-диметилтетрагидрофуран-3-ил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-циклопропилбензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-(метокси-d3)пропил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-метоксипропил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3,3-дифторциклобутил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-изопропилбензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-(дифторметокси)пропил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-

- ил)амино)метил)-N-(3-изопропоксипропил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-морфолинопропил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)этил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-этоксиэтил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-метилциклопропил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(циклопропилметил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-(дифторметокси)циклобутил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-фторпропил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-метилциклопропил)метил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фтор-2-метилпропил)бензамид;  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(трет-бутил)-5-оксопирролидин-3-ил)метил)бензамид (энантиомер 1);  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1-(трет-бутил)-5-оксопирролидин-3-ил)метил)бензамид (энантиомер 2);  
3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-

ил)амино)метил)-N-((4-метилморфолин-2-ил)метил)бензамид (энантиомер 1);  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((4-метилморфолин-2-ил)метил)бензамид (энантиомер 2);  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3-метокси-3-метилбутил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1R,2S)-2-фторциклопропил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(оксетан-2-илметил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(((1r,3r)-3-метоксициклобутил)метил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-пропилбензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)бензамид;  
 (R)-3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид;  
 (S)-3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2,2-дифторпропил)бензамид;  
 Транс 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фторциклопропил)бензамид (энантиомер 1);  
 Транс 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(2-фторциклопропил)бензамид (энантиомер 2);  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1S,2R)-2-фторциклопропил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1s,3s)-3-фторциклобутил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-((1r,3r)-3-фторциклобутил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(3,3-дифторпропил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-(5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)бензамид;  
 3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-

ил)амино)метил)-2-фтор-N-метилбензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензамид;

5-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид;

5-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-2-фтор-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-5-фтор-N-метилбензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-5-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-4-фтор-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензамид;

3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-4-фтор-N-(3-метоксипропил)бензамид;

6-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)-N-метилпиколинамид;

N-(3-(((7-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,3-дигидрофууро[3,2-с]пиридин-4-ил)амино)метил)фенил)-4-метоксибутанамид;

отдельные энантимеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении, или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей или инертных наполнителей.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, пригодная для введения путем ингаляции, выбранная из порошков для ингаляции, содержащих пропеллент дозируемых аэрозолей или не содержащих пропеллент препаратов для ингаляции.

11. Устройство, содержащее фармацевтическую композицию по п.10, которым может быть одно- или многодозовый ингалятор сухого порошка, дозирующий ингалятор или небулайзер "мягкого" аэрозоля".

12. Фармацевтическая композиция по п.9, пригодная для введения пероральным путем, выбранная из гелевых капсул, капсул, каплет, гранул, лепешек и нерасфасованных порошков или водных и неводных растворов, эмульсий, суспензий, сиропов или препаратов эликсиров.

13. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из п.п.1-8 или 9 для применения в качестве лекарственного средства.

14. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п.13 для предупреждения и/или лечения нарушения иммунной системы, включая реакцию

"трансплантат против хозяина" (GVHD), и заболеваний легких, выбранных из астмы, хронического обструктивного заболевания легких COPD, идиопатического фиброза легких (IPF), легочной гипертензии (PH) и в особенности легочной артериальной гипертензии (PAH).

15. Соединение или фармацевтическая композиция по п.14 для применения для введения ингаляционным путем предпочтительно для предупреждения и/или лечения астмы, хронического обструктивного заболевания легких COPD, идиопатического фиброза легких (IPF), легочной гипертензии (PH) и в особенности легочной артериальной гипертензии (PAH).

16. Комбинация соединения по любому из п.п.1-8 с одним или большим количеством активных ингредиентов, выбранных из классов, состоящих из следующих:

органические нитраты и доноры NO; вдыхаемый NO; стимулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC); аналог простаглицина PGI<sub>2</sub> и агонист простаглицлиновых рецепторов; соединения, которые ингибируют разложение циклического гуанозинмонофосфата (сGMP); ингибиторы нейтрофильной эластазы человека; соединения, ингибирующие каскад передачи сигналов; активные вещества для снижения артериального давления; ингибитор нейтральной эндопептидазы; осмотические средства; блокаторы ENaC; противовоспалительные средства, включая кортикостероиды и антагонисты хемокиновых рецепторов; антигистаминные лекарственные средства; противокашлевые лекарственные средства; антибиотики и D лекарственное вещество DNase и селективные расщепляющие средства; средства, которые ингибируют проводимое посредством ALK5 и/или ALK4 фосфорилирование Smad2 и Smad3; ингибиторы триптофангидролазы 1 (TPH1) и мультикиназные ингибиторы, бета-2-агонисты, кортикостероиды, антихолинергические или антимускариновые средства, ингибиторы активированных митогеном протеинкиназ (P38 MAP киназа), ингибиторы ядерного фактора каппа-В киназы субъединицы бета (IKK2), модуляторы лейкотриена, нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs), регуляторы слизи, муколитики, отхаркивающее средство/мукокинетические модуляторы, пептидные муколитики, ингибиторы JAK, ингибиторы SYK, ингибиторы PI3K-дельта или PI3K-гамма и их комбинации.