

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046821

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	C07D 231/40 (2006.01)
2024.04.25		C07D 231/56 (2006.01)
(21) Номер заявки		C07D 401/04 (2006.01)
202190043		C07D 401/12 (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		C07D 401/14 (2006.01)
2016.06.03		C07D 403/12 (2006.01)
		C07D 413/12 (2006.01)
		C07D 471/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КАК ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ (CDK)

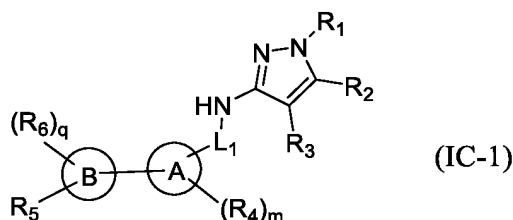
(31) 2803/CHE/2015; 6214/CHE/2015	(56) US-A1-20030212121
(32) 2015.06.04; 2015.11.18	WO-A1-2006070198
(33) IN	WO-A1-2013074986
(43) 2021.08.31	
(62) 201890001; 2016.06.03	

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АУРИГЕН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИЗ ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Самадждар Сусанта, Поддутоори
Рамулу, Пандит Четан, Мукхерджи
Субхенду, Госвами Раджив (IN)

(74) Представитель:
Тагбергенова А.Т., Тагбергенова М.М.
(KZ)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения соединения по формуле (IC-1), ингибирующего активность селективных транскрипционных циклин-зависимых киназ (CDK), таких как CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 и CDK18, в частности транскрипционной циклин-зависимой киназы 7 (CDK7).



046821 B1

046821 B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет индийской предварительной заявки номер 2803/CHE/2015, поданной 4 июня 2015 г. и индийской предварительной заявки номер 6214/CHE/2015, поданной 18 ноября 2015 г., спецификации которых включены в настоящий документ посредством ссылки в их полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Указанное изобретение относится к соединениям, ингибирующим активность селективных транскрипционных циклин-зависимых киназ (CDK), таких как CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 и CDK18, в частности транскрипционной циклин-зависимой киназы 7 (CDK7). Изобретение также предоставляет фармацевтически приемлемые композиции, включающие соединения по настоящему изобретению, и способы использования указанных композиций при лечении заболеваний и/или расстройств, связанных с селективными транскрипционными CDK.

Предпосылки создания изобретения

Одним из важнейших и основополагающих биологических процессов является деление клеток, опосредованное клеточным циклом. Этот процесс обеспечивает контролируемое образование последующих поколений клеток, имеющих определенные биологические функции. Это строго упорядоченное явление, обусловленное сложным набором клеточных сигналов, поступающих как изнутри клетки, так и от внешних источников. Основной составляющей этого процесса клеточной сигнализации является сложная система генных продуктов, стимулирующих или подавляющих опухолевый рост. Гиперэкспрессия компонентов, стимулирующих опухолевый рост, или последующее уменьшение количества продуктов, подавляющих опухолевый рост, приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и появлению опухолей (Pardee, Science 246:603-608, 1989).

Киназы представляют собой клеточные ферменты, выполняющие основные клеточные функции, такие как регулирование деления и пролиферации клеток; как представляется, они также играют решающую роль при многих патологических состояниях, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией и дифференциацией клеток. К таким патологическим состояниям относятся различные расстройства и заболевания клеточного типа, например рак, атеросклероз, рестеноз и прочие пролиферативные заболевания (KrisMG et al., JAMA 290 (16): 2149-58, 2003).

Циклин-зависимые киназы (CDK) - это относительно небольшие белки с молекулярной массой от 34 до 40 кДа, содержащие только киназный домен. CDK связывает регуляторный белок под названием циклин. Без циклина киназная активность CDK невелика; активной киназой является только комплекс циклин CDK. CDK фосфорилируют свои субстраты в серины и треонины, поэтому речь идет о серин-треониновых киназах (Morgan, D. O., Cell Division, 2:27, 2007).

Члены семейства циклинзависимых киназ (CDK) играют важнейшую роль в регулировании пролиферации клеток. В настоящее время известно 20 CDK млекопитающих. При том, что и CDK7-13 и 18 вовлечены в процесс транскрипции, только CDK1, 2, 4 и 6 демонстрируют очевидную связь с клеточным циклом. Уникальная CDK млекопитающих - CDK7 - стабилизирует киназную активность, регулируя клеточный цикл и транскрипцию. В цитозоле CDK7 существует в виде гетеротримерного комплекса и, как принято считать, функционирует в качестве CDK1/2-активирующей киназы (CAK); таким образом, для полной каталитической активности CDK и прогрессии клеточного цикла требуется фосфорилирование остатков, сохранившихся в CDK1/2, при помощи CDK7 (Desai et al., Mol. Cell Biol. 15, 345-350, 1995).

CDK7, создающая комплексные соединения с циклином H и MAT1, фосфорилирует CDK, регулирующие клеточный цикл, при активации T-петли, благодаря чему усиливается активность этих CDK (Fisher et al., Cell, Aug 26; 78(4): 713-24, 1994). В связи с этим было предложено, чтобы ингибирующая CDK7, будучи независимой от других интерфазных CDK (CDK2, CDK4, CDK6), одновременно представляла мощные средства ингибирования прогрессии клеточного цикла, что может быть весьма целесообразным, если принимать во внимание полученные в результате исследований нокаута генов у мышей веские доказательства отсутствия обязательного требования в CDK2, CDK4 и CDK6 для клеточного цикла как минимум в большинстве типов клеток (Malumbres et al., Nature Cell Biology, 11, 1275-1276, 2009), при том, что для различных опухолей требуются некоторые из них. Недавние генетические и биохимические исследования подтвердили важное значение CDK7 для прогрессии клеточного цикла (Larochelle et al., Mol Cell., Mar 23; 25(6):839-50. 2007; Ganuza et al., EMBO J., May 30; 31(11): 2498-510, 2012).

Циклинзависимая киназа 7 (CDK7) активирует CDK, регулирующие клеточный цикл, и является членом общего фактора транскрипции II человека (TFIIH). CDK7 также играет определенную роль в транскрипции и, возможно, в репарации ДНК. Тримерный CAK-комплекс/CDK7/Циклин H/MAT1 также входит в состав TFIIH, общего фактора транскрипции/репарации ДНК II человека (Morgan, D. O., Annu.Rev. CellDev. Biol. 13, 261-91, 1997). Будучи субъединицей TFIIH, CDK7 фосфорилирует CTD (карбокситерминальный домен) крупнейшей субъединицы РНК-полимеразы II (пол II). CTD полимеразы II млекопитающих состоит из 52 гептадных повторов с консенсусной последовательностью ¹YSPTSPS⁷, а статус фосфорилирования остатков Ser в позиции 2 и 5 оказался важным для активации РНК-полимеразы II, что свидетельствует о его вероятном важнейшем значении для функционирования CTD. CDK7 главным образом фосфорилирует Ser-5 (PS5) РНК-полимеразы II в промоторе в рамках инициации транскрипции (Gomes et al., Genes Dev. 2006 Mar 1; 20(5):601-12, 2006), в отличие от CDK9, которая фосфорилирует и

Ser-2, и Ser-5 гептады CTD (Pinhero et al., *Em. J. Biochem.*, 271, pp. 1004-1014, 2004).

Указывается, что кроме CDK7 фосфорилировать и регулировать CTD pol (II) РНК способны и другие CDK. К другим CDK относятся Cdk9/Циклин T1 или T2, которые представляют собой активную форму положительного фактора элонгации транскрипции (П-ФЭТ) (Peterlin and Price, *Mol Cell*, Aug 4; 23(3): 297-305, 2006) и Cdk12/Cyclin K, и Cdk13/Cyclin K, как последние члены киназ RNAPII CTD (Bartkowiak et al., *Genes Dev.*, Oct 15; 24(20):2303-16, 2010; Blazek et al., *Genes Dev.* Oct 15; 25(20):2158-72, 2011).

Было доказано, что прекращение фосфорилирования CTD РНК-полимеразы II преимущественно оказывает воздействие на белки с коротким периодом полувыведения, в том числе на семейство анти-апоптических белков BCL-2. (Konig et al., *Blood*, 1, 4307-4312, 1997; Флавопиридол, являющийся транскрипционным неселективным ингибитором циклинзависимой киназы, вызывает апоптоз клеток множественной миеломы путем транскрипционной репрессии и понижающей регуляции Mcl-1; (Gojo et al., *Clin. Cancer Res.* 8, 3527-3538, 2002).

Из этого можно сделать вывод, что ферментные комплексы CDK7 участвуют во множестве функций клетки: в контроле клеточного цикла, регулировании транскрипции и репарации ДНК. Удивительно, что одна киназа может быть задействована в столь разнообразных клеточных процессах, некоторые из которых являются взаимоисключающими. Недоумение вызывает также то, что многочисленные попытки обнаружить в киназе CDK7 изменения, связанные с клеточным циклом, оказались безуспешными. Такое положение вещей неожиданно, поскольку активность и статус фосфорилирования субстрата этой киназы, CDC2, изменяются на протяжении клеточного цикла. Фактически доказано, что активность cdk7 необходима для активации комплексов Cdc2/Циклин А и Cdc2/Циклин В, а также для деления клеток. (Lagochelle, S. et al., *Genes Dev* 12,370-81, 1998). В этой связи флавопиридол, являющийся неселективным ингибитором пан-CDK, воздействующим на киназу CTD, продемонстрировал свою эффективность в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ); однако его недостатком является токсическое воздействие (Lin et al., *J. Clin. Oncol.* 27, 6012-6018, 2009; Christian et al., *Clin.Lymphoma Myeloma*, 9, Suppl. 3, S179-S185, 2009).

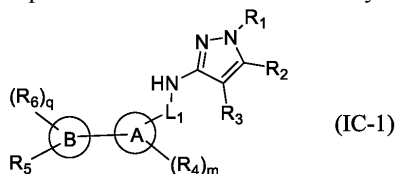
Исследования в лабораторных условиях позволили определить предпочтительные субстраты для различных комплексов CDK7; при этом подчеркивается, что CDK7 может образовывать различные комплексы с различной специфичностью субстрата и, предположительно, с различными функциями (Frit, P. et al., *Biochimie* 81, 27-38, 1999; Schutz, P. et al. *Cell* 102, 599-607, 2000).

Таким образом, принимая во внимание роль, которую играют транскрипционные CDK в регулировании клеточного цикла, имеется потребность в соединениях для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с селективными транскрипционными CDK, такими как CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 и CDK18, но в особенности CDK7. Поэтому задачей настоящего изобретения является получение соединений, оказывающих полезное действие при лечении и/или профилактике либо устранении таких заболеваний и/или расстройств.

Краткое изложение сущности изобретения

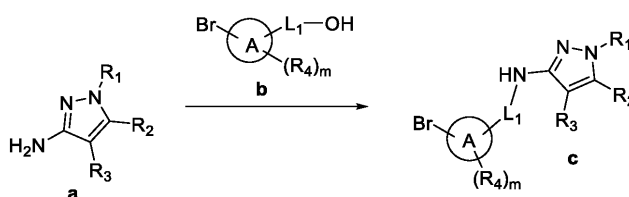
В настоящем документе изложена информация о способе получения замещенных гетероциклических производных, имеющих способность подавлять и/или ингибировать сигнальный путь циклинзависимой киназы 7.

В одном аспекте настоящее изобретение включает способ получения соединения по формуле (IC-1)

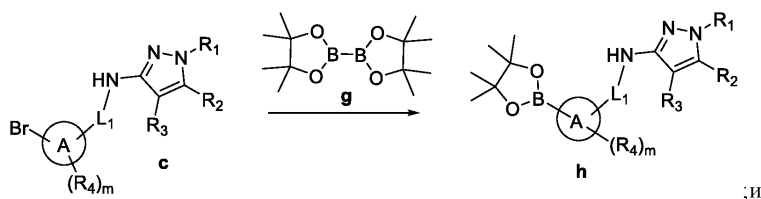


включающий этапы:

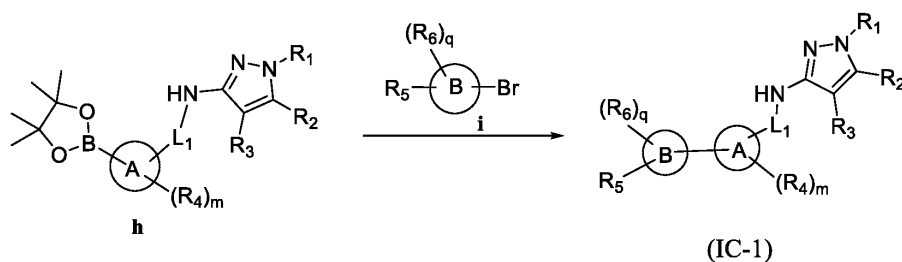
а) взаимодействие соединения по формуле (a) с соединением по формуле (b) для получения соединения по формуле (c)



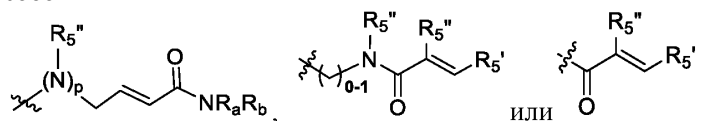
б) взаимодействие соединения по формуле (с) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) для получения соединения по формуле (h)



с) взаимодействие соединения по формуле (h) с соединением по формуле (i) для получения соединения по формуле (IC-1)



где кольцо А представляет собой 1,3-фенилен;
 кольцо В представляет собой (C₆-C₁₄)арил или 3-15-членный гетероцикл;
 R₁ представляет собой водород;
 R₂ представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил или (C₃-C₇)циклоалкил;
 R₃ представляет собой водород или (C₁-C₁₀)алкил;
 или же, R₂ вместе с R₃ и с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют 6-членное ароматическое кольцо;
 R₄ в каждом случае представляет собой гало, (C₁-C₁₀)алкил или гало(C₁-C₁₀)алкил.
 R₅ представляет собой

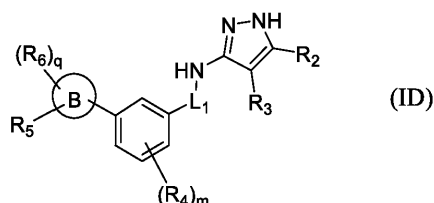


где R₅' представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси(C₁-C₁₀)алкил или -(CH₂)₁₋₃-NR_aR_b;

R₅" представляет собой Н или (C₁-C₁₀)алкил;
 R_a и R_b каждый представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси или (C₁-C₁₀)алкокси (C₁-C₁₀)алкил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют необязательно замещенное кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо представляющие собой N, O или S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, (C₁-C₁₀)алкил, циано, циано(C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси, (C₁-C₁₀)алкокси(C₁-C₁₀)алкил, -COOH или -COO-(C₁-C₁₀)алкил;

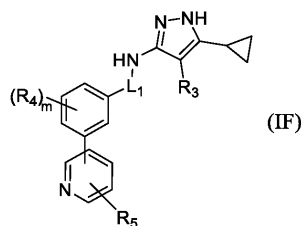
R₆ в каждом случае представляет собой гало, (C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси или гало(C₁-C₁₀)алкил;
 L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)- или отсутствует;
 при этом * обозначает точку присоединения к фенильному кольцу;
 R_c и R_d независимо представляют собой водород или (C₁-C₁₀)алкил; или же R_c и R_d вместе с атомом углеродом, к которому он присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкиловое кольцо;
 m имеет значение 0, 1 или 2;
 p имеет значение 1; и
 q имеет значение от 0 до 3.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором соединение по формуле (IC-1) представляет собой соединение по формуле (ID)

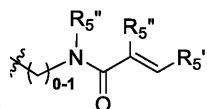


В еще одном аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором соединение по формуле

(IC-1) представляет собой соединение по формуле (IF):



где R₃ представляет собой водород;



R₅ представляет собой

где R₅' представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси(C₁-C₁₀)алкил или -(CH₂)₁₋₃-NR_aR_b;

R₅'' представляет собой H или (C₁-C₁₀)алкил;

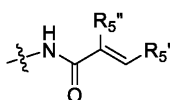
L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)-; при этом * обозначает точку присоединения к фенильному кольцу; и

m имеет значение 0.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором кольцо В является моноциклическим или бициклическим, (C₆-C₁₄)арилом или 5-14-членным гетероарилом.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором R₂ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором R₅ представляет собой



В другом аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором R₅' представляет собой -(CH₂)₁₋₃-NR_aR_b;

где R_a и R_b независимо представляют собой водород или (C₁-C₁₀)алкил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещённое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо представляющих собой N, O или S;

при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, (C₁-C₁₀)алкил или (C₁-C₁₀)алкокси.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещённое 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо представляющих собой O, S или N.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ, в котором L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)-;

при этом * обозначает точку присоединения к фенильному кольцу, COO-(C₁-C₁₀)алкил;

R₆ в каждом случае представляет собой гало, (C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси или гало(C₁-C₁₀)алкил;

L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)- или отсутствует;

при этом * обозначает точку присоединения к фенильному кольцу;

R_c и R_d независимо представляют собой водород или (C₁-C₁₀)алкил; или же R_c и R_d вместе с атомом углеродом, к которому он присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкиловое кольцо;

m имеет значение 0, 1 или 2;

r имеет значение 1; и

q имеет значение от 0 до 3.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют одно и то же значение, которое, как правило, понятно специалисту в отрасли, к которой относится предмет настоящего документа. Если не указано обратное, то для облегчения понимания настоящего изобретения следующие термины в рамках спецификации и прилагаемых заявок употребляются в приведенных ниже значениях.

Если не указано иное, в рамках настоящего документа термин "алкил", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает цепочки насыщенных алифатических углеводородов, в том числе прямые C₁-C₁₀ или разветвленные C₃-C₁₀ алкильные группы. Примерами алкила являются среди прочего метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил или неопентил и тому подобное.

В рамках настоящего документа термин "гало" или "галоген", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает фтор, хлор, бром или йод.

В рамках настоящего документа термин "галоалкил" означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, при этом алкиловые группы являются группами, указанными выше. Термин "гало" используется в настоящем документе взаимозаменяемо с термином "галоген" и означает F, Cl, Br или I. Примерами галоалкила являются среди прочего фторметил, дифторметил, хлорметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил и тому подобное.

В рамках настоящего документа термин "гидрокси" или "гидроксил", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает -ОН.

В рамках настоящего документа термин "алкокси" означает группу алкил-О- или -О-алкил, при этом алкиловые группы являются группами, указанными выше. Примерами алкокси-групп являются среди прочего метокси, этокси, n-пропокси, n-бутокси, t-бутокси и тому подобное. Алкокси-группа может быть незамещенной или замещенной одной или более чем одной подходящей группой.

В рамках настоящего документа термин "алкоксиалкил" означает группу алкил-О-алкил-, при этом алкил- и алкокси-группы являются группами, указанными выше. Примерами алкоксиалкил-групп являются среди прочего метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, изопропоксиметил и тому подобное.

В рамках настоящего документа термин "циано" означает -CN, а термин "цианоалкил" означает алкил, замещенный -CN, при этом алкиловые группы являются группами, указанными выше.

В рамках настоящего документа термин "амино" означает -NH₂.

В рамках настоящего документа термин "нитро" означает -NO₂.

В рамках настоящего документа термин "ацил" означает группу -C(O)-алкил, при этом алкиловые группы являются группами, указанными выше. Примерами алкокси-групп являются среди прочего ацетил, пропаноил и акрилоил. Алкокси-группа может быть незамещенной или замещенной одной или более чем одной подходящей группой.

В рамках настоящего документа термин "циклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает -C₃-C₁₀ насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может быть одиночным кольцом, которое обычно содержит от 3 до 7 атомов углеродного кольца. Примерами однокольцевых циклоалкилов являются среди прочего циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и тому подобное. Циклоалкил может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примерами полициклических циклоалкилов являются мостиковые, сочлененные, спироциклические циклоалкилы и тому подобное.

В рамках настоящего документа термин "арил" означает необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему ароматических углеводородов, состоящую примерно из 6-14 атомов углерода. Примерами C₆-C₁₄ ариловой группы являются среди прочего фенил, нафтил, антрил, тетрагидронафтил, флуоренил, инданил, бифениленил и аценафтил. Ариловая группа может быть незамещенной или замещенной одной или более чем одной подходящей группой.

Термин "гетероциклоалкил" означает неароматическую, насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, в состав которой входит от 3 до 15 членов, которые имеют не менее одного гетероатома или гетерогруппы, выбранной из O, N, S, S(O), S(O)₂, NH или C(O), при этом остальные кольцевые атомы независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Как правило, моноциклический гетероциклоалкил может содержать от 4 до 7 кольцевых атомов. Примерами "гетероциклоалкила" являются среди прочего азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, азепанил и их N-оксиды. Присоединение заместителя гетероциклоалкила может происходить посредством атома углерода или гетероатома. Гетероциклоалкиловая группа может быть необязательно замещенной с одной или несколькими подходящими группами одной или несколькими указанными выше группами.

В рамках настоящего документа термин "гетероарил", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает полностью ненасыщенную кольцевую систему, в состав которой входит в общей сложности от 5 до 14 кольцевых атомов. Как минимум один кольцевой атом является гетероатомом (например, из группы кислорода, азота или серы), при этом остальные кольцевые атомы/группы независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота или серы. Гетероарил может быть одиночным кольцом (моноциклическая группа) или полициклической кольцевой системой. Примерами гетероарила являются среди прочего пиридил, индолил, бензимидазол, бензотиазол и тому подобное.

В рамках настоящего документа термин "гетероцикл" или "гетероцикл", используемый отдельно или в сочетании с другим(и) термином(ами), означает "гетероциклоалкильную" и "гетероарильную" группы, которые являются группами, указанными выше.

В рамках настоящего документа термин "гетероатом" означает атом серы, азота или кислорода.

Используемый в определениях выше термин "необязательно замещенный", "замещенный" или "не-

обязательно замещенный подходящими группами" означает замену одного или нескольких радикалов водорода в данной структуре с помощью радикала указанного заместителя, включая среди прочего следующие: гало, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероциклил, тиол, алкилтио, арилтио, алкилтиоалкил, арилтиоалкил, алкилсульфонил, алкилсульфонилалкил, арилсульфонилалкил, алкокси, арилокси, аралкокси, аминокарбонил, алкиламинкарбонил, ариламинокарбонил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, галоалкил, amino, трифторметил, циано, нитро, алкиламино, ариламино, алкиламиноалкил, ариламиноалкил, aminoалкиламино, гидроксид, алкоксиалкил, карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, аминокарбонилалкил, ацил, аралкоксикарбонил, карбоновую кислоту, сульфоновую кислоту, сульфонил, фосфоную кислоту, арил и гетероарил. Следует понимать, что заместитель также может быть замещен.

В рамках настоящего документа термин "соединение(я)" включает в себя соединения, раскрытые в настоящем изобретении.

В рамках настоящего документа термин "состоять из" или "состоящий из", как правило, используется в значении "включать в себя", то есть подразумевается наличие одного или нескольких свойств либо компонентов.

Если не указано иное, в рамках настоящего документа слово "или" означает "и/или".

В рамках настоящего документа термин "включая", а также другие его формы, например "включать", "включает" и "включенный", не имеют ограничительного характера.

В рамках настоящего документа термин "композиция" указывает на продукт, включающий в себя определенные ингредиенты в определенном количестве, а также на любой продукт, прямо или косвенно полученный в результате комбинации определенных ингредиентов в определенном количестве. Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что носитель, разбавитель или эксципиент должны сочетаться с другими ингредиентами, входящими в состав лекарственного средства, и не должны наносить вред получателю этого лекарственного средства.

В рамках настоящего документа термин "лечить", "лечащий" и "лечение" означают способ ослабления или устранения заболевания и/или его сопутствующих симптомов.

В рамках настоящего документа термин "предупреждать", "предупреждающий" и "профилактика" означают способ предупреждения начала заболевания и/или его сопутствующих симптомов, либо недопущение возникновения заболевания у пациента. В рамках настоящего документа термин "предупреждать", "предупреждающий" и "профилактика" также означают отсрочку начала заболевания и/или его сопутствующих симптомов, а также снижение риска возникновения заболевания у пациента.

В рамках настоящего документа термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество лекарственного препарата, которого достаточно для предотвращения развития или для ослабления в некоторой степени одного или нескольких симптомов состояния или расстройства, подвергающегося лечению.

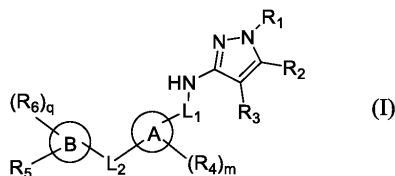
Термин "фармацевтически приемлемый" означает вещество, полезное при приготовлении фармацевтической композиции, как правило безопасное, нетоксичное и не являющееся патогенным с биологической и с других точек зрения, и распространяется на вещества, приемлемые для фармацевтического применения как в ветеринарной медицине, так и при лечении людей.

Термин "стереоизомеры" обозначает любые энантиомеры, диастереомеры или геометрические изомеры соединений формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) и (IG) независимо от того, являются ли они хиральными или имеют одну либо две двойные связи. Если соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) и (IG) являются хиральными, они могут существовать в виде рацемических или оптически активных соединений. Следует понимать, что изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереоизомерные, энантиомерные и эпимерные, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений можно приготовить искусственно из коммерчески доступных исходных материалов с хиральными центрами, имеющихся в торговых предприятиях, или же получить путем приготовления смесей из энантиомерных продуктов с последующим разделением, например путем преобразования в смесь диастереомеров с последующим разделением или рекристаллизацией, с применением методов хроматографии, прямого разделения энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любых других соответствующих методов, известных в данной отрасли. Исходные соединения с определенной стереохимией имеются в продаже или же могут быть изготовлены и растворены с применением методов, известных в данной отрасли. Помимо этого, соединения данного изобретения могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает в себя все цис-, транс-, син-, анти-, энтеген- (E) и цузаммен- (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

Настоящее изобретение также предоставляет замещенные гетероциклические производные формулы (I), полезные для ингибирования CDK7.

Настоящее изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, включающие упомянутые замещенные гетероциклические соединения формулы (I) и их производные, выступающие в качестве терапевтических средств.

В первом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер;

где кольцо А представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

кольцо В представляет собой арил, циклоалкил или гетероциклил, либо отсутствует;

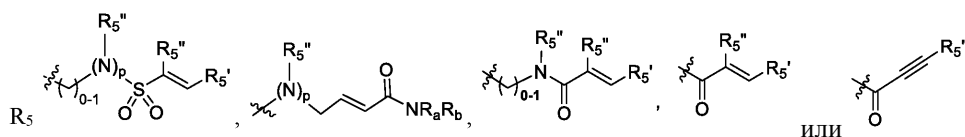
R₁ представляет собой водород или алкил;

R₂ представляет собой водород, алкил или циклоалкил;

R₃ представляет собой водород, алкил или гетероарил;

или же R₂ вместе с R₁ или R₃ и с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют кольцо из 5-7 членов;

R₄ в каждом случае представляет собой гало, алкил, гидроксигруппу, алкокси, амино, нитро, циано или галоалкил;



где R₅' представляет собой водород, гало, алкил, алкокси, алкоксиалкил или -(CH₂)₁₋₃-NR_aR_b;

R₅'' представляет собой H или алкил;

R_a и R_b каждый представляют собой независимо водород, алкил, алкокси или алкоксиалкил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из атомов N, O и S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, алкил, ацил, гидроксигруппа, циано, цианоалкил, галоалкил, алкокси, алкоксиалкил, -COOH или -COO-алкил;

R₆ в каждом случае представляет собой гало, алкил, гидроксигруппу, алкокси, амино, нитро, циано или галоалкил;

L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)-, *-NR_eC(O)- или отсутствует;

при этом * обозначает точку присоединения к кольцу А;

R_c и R_d представляют собой независимо водород, алкил или галоалкил; или же R_c и R_d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо;

R_e представляет собой водород или алкил;

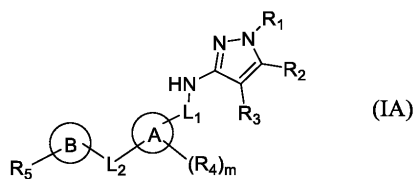
L₂ представляет собой -C(O)NH-, -C(O)O- или отсутствует;

m имеет значение 0, 1 или 2;

p имеет значение 0 или 1; и

q имеет значение от 0 до 3.

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (IA)



или ее фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера; при этом кольцо А представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил; кольцо В представляет собой арил, циклоалкил или гетероциклил, либо отсутствует;

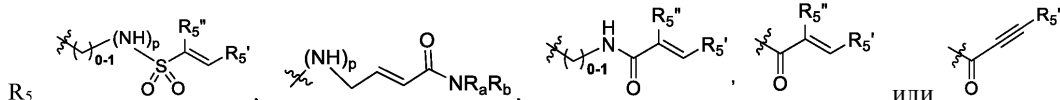
R₁ представляет собой водород или алкил;

R₂ представляет собой водород, алкил или циклоалкил;

R₃ представляет собой водород, алкил или гетероарил;

или же R₂ вместе с R₁ или R₃ и с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют кольцо из 5-7 членов;

R₄ в каждом случае представляет собой гало, алкил, гидроксигруппу или алкокси;



где R₅' представляет собой водород, гало, алкил, алкокси, алкоксиалкил или -(CH₂)₁₋₃-NR_aR_b;

R₅'' представляет собой H или алкил;

R_a и R_b каждый представляют собой независимо водород или алкил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из атомов N, O и S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, алкил, гидроксид, галоалкил или алкокси;

L_1 представляет собой $^*CR_cR_d-C(O)-$, $^*NR_eC(O)-$ или отсутствует;

при этом * обозначает точку присоединения к кольцу A;

R_c и R_d представляют собой независимо водород, алкил или галоалкил; или же, R_c и R_d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклоалкиловое кольцо;

R_e представляет собой водород или алкил;

L_2 представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$ или отсутствует;

m имеет значение 0, 1 или 2; и

p имеет значение 0 или 1.

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (IA) или ее фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, при этом кольцо A представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

кольцо B представляет собой арил, циклоалкил или гетероцикл, либо отсутствует;

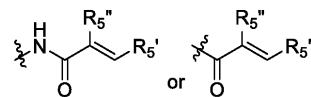
R_1 представляет собой водород или алкил;

R_2 представляет собой водород, алкил или циклоалкил;

R_3 представляет собой водород, алкил или гетероарил;

или же R_2 вместе с R_1 или R_3 и с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют кольцо из 5-7 членов;

R_4 в каждом случае представляет собой гало, алкил, гидроксид или алкокси;



R_5 представляет собой $-(NH)_p-S(O)_2-CH=CH_2$, $-NH-CH_2-CH=CH-C(O)-NR_aR_b$,

где R_5' представляет собой водород, гало, алкил, алкоксиалкил или $-CH_2-NR_aR_b$;

R_5'' представляет собой H или алкил;

R_a и R_b каждый представляют собой независимо водород или алкил; или же, R_a и R_b вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из атомов N, O и S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, алкил, гидроксид, галоалкил или алкокси;

L_1 представляет собой $^*CR_cR_d-C(O)-$, $^*NR_eC(O)-$ или отсутствует;

при этом * обозначает точку присоединения к кольцу A;

R_c и R_d представляют собой независимо водород, алкил или галоалкил; или же, R_c и R_d вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклоалкиловое кольцо;

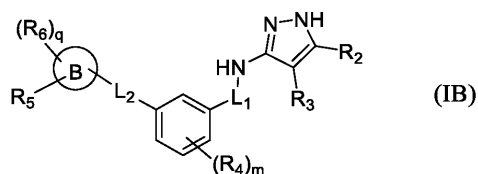
R_e представляет собой водород или алкил;

L_2 представляет собой $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$ или отсутствует;

m имеет значение 0, 1 или 2; и

p имеет значение 0 или 1.

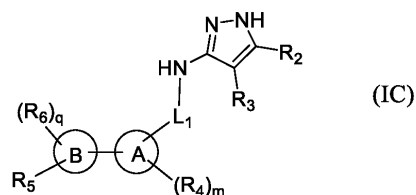
В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (IB)



или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;

при этом кольцо B, L_1 , L_2 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , m и q имеют значения, указанные в соединениях формулы (I).

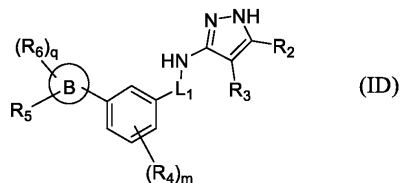
В другом воплощении настоящее изобретение содержит соединения формулы (IC)



или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;

при этом кольцо A, кольцо B, L_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , m и q имеют значения, указанные в соединениях формулы (I).

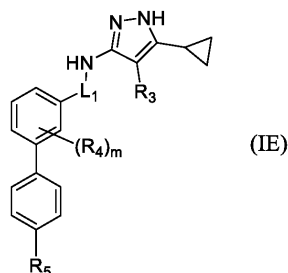
В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (ID)



или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;
при этом кольцо B, L₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m и q имеют значения, указанные в соединениях формулы

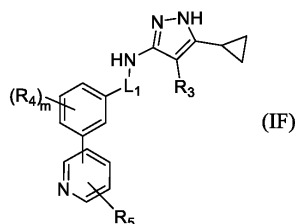
(I).

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (IE)



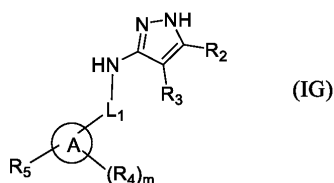
или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;
при этом L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)- или *-NR_cC(O)-;
при этом * обозначает точку присоединения к фенилу;
R₃, R₄, R₅ и m имеют значения, указанные в соединениях формулы (I).

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (IF)



или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;
при этом L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)- или *-NR_cC(O)-;
при этом * обозначает точку присоединения к фенилу;
R₃, R₄, R₅ и m имеют значения, указанные в соединениях формулы (I).

В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (IG)



или ее фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер;
при этом кольцо A, L₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и m имеют значения, указанные в соединениях формулы (I).

Воплощения, приводимые ниже, иллюстрируют настоящее изобретение и не призваны ограничивать количество заявок на те или иные воплощения, подтвержденные примерами.

В соответствии с одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где кольцо A представляет собой арил; упомянутый арил преимущественно представляет собой фенил.

В соответствии с другим воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где кольцо B представляет собой арил; упомянутый арил преимущественно представляет собой фенил.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где кольцо B представляет собой гетероцикл; упомянутый гетероцикл преимущественно представляет собой пиперидинил, пиридинил, пиперазинил, пиразолил, морфолинил, индолинил или пирролидинил.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где кольцо B отсутствует.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где кольцо В и L₂ отсутствуют и, таким образом, R₅ непосредственно связано с кольцом А.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где L₁ представляет собой *-CR_cR_d-C(O)-, при этом * обозначает точку присоединения к кольцу А.

В соответствии с предыдущим воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где R_c и R_d каждый представляет собой независимо водород или алкил, при этом упомянутый алкил представляет собой метил, этил или изопропил.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где L₂ представляет собой *-C(O)NH-, *-C(O)O- или отсутствует, при этом * обозначает точку присоединения к кольцу В.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где L₁ присутствует, а L₂ отсутствует.

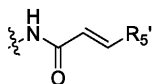
В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где R₂ представляет собой алкил или циклоалкил; при этом упомянутый алкил преимущественно представляет собой этил, а упомянутый циклоалкил - циклопропил, циклобутил или циклопентил.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где R₃ представляет собой водород или алкил; при этом упомянутый алкил представляет собой метил.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где R₄ представляет собой гало; при этом упомянутый гало преимущественно представляет собой фторо.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где m имеет значение 0 или 1.

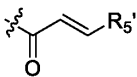
В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения



формулы (I), где R₃ представляет собой

При этом R₅' представляет собой водород или -CH₂-NR_aR_b.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения



формулы (I), где R₅ представляет собой при этом R₅ присоединено к гетероатому кольца В;

R₅' представляет собой водород или -CH₂-NR_aR_b.

В соответствии с предыдущими двумя воплощениями, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где упомянутые R_a и R_b каждый представляет собой независимо водород или алкил; при этом упомянутый алкил преимущественно представляет собой метил.

В соответствии с предыдущим воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где упомянутые R_a и R_b вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из атомов N, O и S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, гидроксид, галоалкил или алкокси.

В соответствии с еще одним воплощением, определенным образом предоставляются соединения формулы (I), где n имеет значение 1 или 2.

В некоторых воплощениях формулы (I) кольцо А представляет собой арил или гетероарил, в других воплощениях упомянутый арил представляет собой фенил.

В некоторых воплощениях формулы (I) кольцо А является мета-замещенным по отношению к L₁ и L₂.

В некоторых воплощениях формулы (I) кольцо В является моноциклическим или бициклическим циклоалкильным, арильным, гетероциклоалкильным или гетероарильным кольцом.

В некоторых воплощениях формулы (I) кольцо В представляет собой гетероциклическое; в другом воплощении упомянутый гетероциклический представляет собой пиперидинил, пиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, пиазинил, морфолинил, индонил или пирролидинил.

В некоторых воплощениях формулы (I) кольцо В отсутствует.

В некоторых воплощениях формулы (I) кольцо В и L₂ отсутствуют, и, таким образом, R₅ непосредственно связано с кольцом А.

В некоторых воплощениях формулы (I), R₂ представляет собой циклоалкил; в другом воплощении упомянутый циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил или циклопентил.

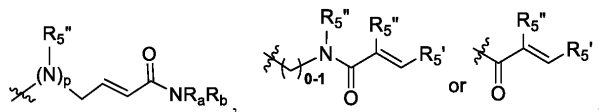
В некоторых воплощениях формулы (I), R₂ и R₁ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо из 5-6 членов.

В некоторых воплощениях формулы (I), R₂ и R₃ вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют кольцо из 5-6 членов.

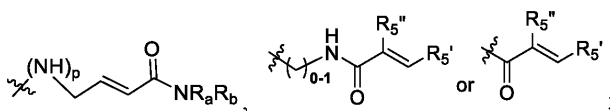
В некоторых воплощениях формулы (I), R₂ и R₃ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое кольцо из 6 членов.

В некоторых воплощениях формулы (I), R₅ представляет собой



при этом R₅' и R₅'' имеют значения, указанные в формуле (I).

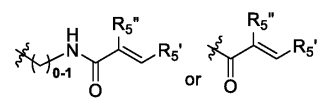
В некоторых воплощениях формулы (I), R₅ представляет собой



при этом R₅' и R₅'' имеют значения, указанные в формуле (I).

В некоторых воплощениях формулы (I), R₃ представляет собой

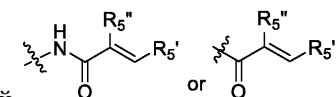
при этом R₅' и R₅'' имеют значения, указанные в формуле (I).



В некоторых воплощениях формулы (I), R₃ представляет собой

при этом R₅' представляет собой водород, гало, алкил, алкокси или алкоксиалкил;

R₅'' представляет собой H или алкил.

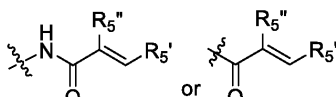


В некоторых воплощениях формулы (I), R₃ представляет собой

при этом R₅' представляет собой -CH₂-NR_aR_b;

R₅'' представляет собой H или алкил;

R_a и R_b каждый представляет собой независимо водород, алкил, алкокси или алкоксиалкил.



В некоторых воплощениях формулы (I), R₅ представляет собой

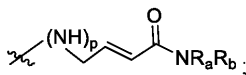
при этом R₅' представляет собой -CH₂-NR_aR_b;

R₅'' представляет собой H или алкил;

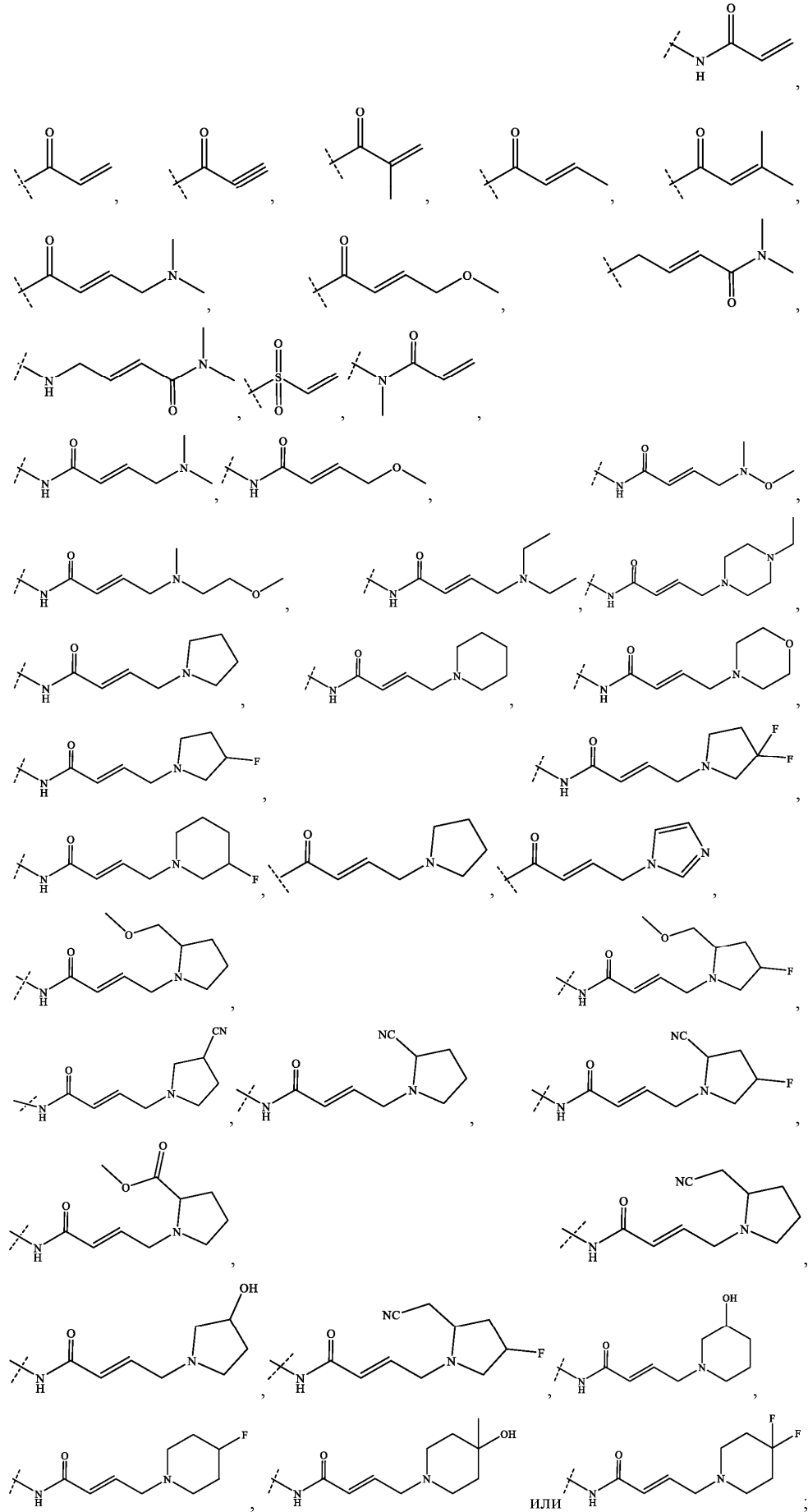
R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклическое кольцо из 4-7 членов, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из атомов N, O и S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, алкил, ацил, гидроксид, циано, цианоалкил, галоалкил, алкокси, алкоксиалкил, -COOH или -COO-алкил.

В некоторых воплощениях формулы (I), R₅ представляет собой

при этом R_a и R_b имеют значения, указанные в формуле (I).



В некоторых воплощениях формулы (I), R₅ представляет собой



где \--- означает точку присоединения.

В некоторых воплощениях формулы (I), R_5' представляет собой $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$;

при этом R_a и R_b имеют значения, указанные в формуле (I).

В определенных воплощениях формулы (I), R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-2 дополнительных гетероатомов, выбранных из O, S или N; где необязательным заместителем является один или несколько галогенов, алкил, ацил, гидроксильная, циано, цианоалкил, галогеналкил, алкокси, алкоксиалкил, $-COOH$ или $-COO$ -алкил.

В определенных воплощениях формулы (I), L_1 является $^*-CR_cR_d-C(O)-$;

где * - точка присоединения к кольцу A; а

R_c и R_d - такие же, как определено в п.1 настоящего изобретения.

В определенных воплощениях формулы (I), L_2 является $-C(O)NH-$ или $-C(O)O-$.

В определенных воплощениях формулы (I), L_2 является $^*-C(O)NH-$ или $^*-C(O)O-$;

где * - точка присоединения к кольцу B.

В определенных воплощениях формулы (I), где L_1 является $-CR_cR_d-C(O)-$ или $-NR_cC(O)-$, L_2 отсутствует.

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет соединение, выбранное из группы, состоящей из

Соединение №	Наименование согласно классификации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC)
1	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
2	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (изомер-1 соединения-1);
3	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид (изомер-2 соединения-1);
4	(E)-N-(5'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
5	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
6	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
7	(E)-N-(3'-(2-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
8	(E)-4-(диметиламино)-N-(3'-(1-((5-этил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)бут-2-енамид;
9	(E)-N-(3'-(1-((5-(трет-бутил)-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
10	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
11	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид (изомер-1 соединения-10);
12	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид (изомер-2 соединения-10);
13	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
14	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
15	(E)-N-(3'-(1-((5-циклобутил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
16	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-

	ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
17	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
18	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
19	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
20	N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
21	N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид(изомер-1 соединения-20);
22	N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид (изомер-2 соединения-20);
23	N-(5'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2',3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
24	N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)акриламид;
25	2-(4'-акриламидо-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-3-метилбутанамид;
26	2-(3-(5-акриламидопиридин-2-ил)фенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)бутанамид;
27	2-(4'-акриламидо-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)бутанамид;
28	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопентил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
29	(E)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)индолин-5-ил)фенил)пропанамид;
30	N-(3'-(1-((5-циклопропил-4-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
31	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

32	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-енамид;
33	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
34	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
35	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
36	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
37	(E)-4-((6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)амино)-N,N-диметилбут-2-енамид;
38	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-2-фторпиридин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
39	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
40	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
41	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-метоксибут-2-енамид;
42	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
43	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
44	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
45	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
46	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
47	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-

	ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-46);
48	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-2 соединения-46);
49	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид
50	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-49);
51	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-2 соединения-49);
52	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
53	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-52);
54	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-2 соединения-52);
55	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-енамид;
56	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
57	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-фторпиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
58	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-2-фторпиридин-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
59	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-6-фторпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;

60	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
61	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
62	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(метокси(метил)амино)бут-2-енамид;
63	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
64	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-2-фторпиридин-3-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
65	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
66	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
67	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
68	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бут-2-енамид;
69	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(1H-имидазол-1-ил)бут-2-енамид;
70	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
71	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-70);
72	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-2 соединения-70);
73	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

74	N-((5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)метил)акриламид;
75	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
76	2-(3-(1-акрилоилиндолин-5-ил)фенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)пропанамид;
77	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((2S,4S)-4-фтор-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
78	(E)-4-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
79	N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиазин-2-ил)акриламид;
80	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
81	метил ((E)-4-((5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)амино)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-L-пролинат;
82	(E)-4-((S)-2-(цианометил)пирролидин-1-ил)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
83	4-акриламидо-N-(3-((5-этил-1Н-пиразол-3-ил)амино)фенил)бензамид;
84	(E)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пропанамид;
85	(E)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-4-ил)фенил)пропанамид;
86	N-(3'-(2-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
87	N-(3'-(1-((5-этил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
88	N-(3'-(1-((5-(трет-бутил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
89	(E)-N-(3-((1Н-индазол-3-ил)амино)фенил)-4-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)бензамид;
90	N-(3'-(1-((1Н-индазол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
91	(E)-N-(3'-(1-((1Н-индазол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
92	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиазин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
93	(S,E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
94	(E)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-(3-(6-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамидо)пиридин-3-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид;
95	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет соединение, выбранное из группы, состоящей из

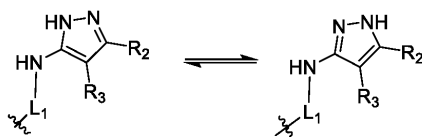
Соединение №.	Наименование согласно классификации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC)
96.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
97.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
98.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
99.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
100.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-фторпиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
101.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
102.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
103.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
104.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
105.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-енамид;
106.	(E)-N-(1-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
107.	(E)-N-(3-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
108.	(E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)фенил)пропанамида;
109.	3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил (E)-4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксилат;
110.	(E)-4-((S-2-цианопирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
111.	(E)-4-((2S,4S)-2-(цианометил)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
112.	(E)-N-(3'-((S)-1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
113.	(E)-N-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-4-(4-диметиламино)бут-2-еноил)морфолин-2-карбоксамида;
114.	(E)-N-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-4-(4-(диметиламино)бут-2-енамида)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамида;
115.	(E)-N-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пирролидин-2-карбоксамида;

116.	(E)-N-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-2-карбоксамид;
117.	(E)-N-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперидин-3-карбоксамид;
118.	(E)-N-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
119.	(E)-N-(4-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
120.	(E)-N-(2-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
121.	2-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил (E)-4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксилат;
122.	4-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил (E)-4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксилат;
123.	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-6-фторпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
124.	(E)-N-(3-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-4-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
125.	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
126.	(E)-N-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксамид;
127.	(E)-N-(6-(3-((S)-1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
128.	(E)-N-(6-(3-((S)-1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиперазин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
129.	(E)-N-(5-(3-((S)-1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-трифтометил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
130.	(E)-4-((2S,4S)-2-циано-4-фторпирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

131.	(<i>E</i>)-4-((<i>S</i>)-2-цианопирролидин-1-ил)- <i>N</i> -(5-(3-((<i>S</i>)-1-((5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
132.	(<i>S,E</i>)- <i>N</i> -(3'-(1-((5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-енамид;
133.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-4-метилизохинолин-6-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
134.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(1-((5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-2-ил)фенил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
135.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-(3-(1-((5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
136.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3-(3-(1-((5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)циклогексил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
137.	(<i>E</i>)-4-(диметиламино)- <i>N</i> -(3'-(1-оксо-1-(пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-2-иламино)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)бут-2-енамид;
138.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3'-(3-(5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
139.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3'-(1-(5-циклофенил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
140.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3'-(1-(5-циклогексил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
141.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3'-(1-(5-циклопропил-4-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
142.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3'-(1-(5-циклопропил-4-(пиридин-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
143.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3'-(3-(5-циклопропил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-1-метилуреидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В определенных воплощениях, где R₁ представляет собой водород, соединения по настоящему изобретению, как известно, быстро уравниваются в растворе в виде примесей обоих таутомеров



Соответственно, соединения формулы (I), для которых указан только один таутомер, также входят в перечень соединений по настоящему изобретению, если не указано иное.

В определенных воплощениях настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, состоящую из соединения формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, согласно настоящему описанию, и не менее одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества (например, фармацевтически приемлемого вещества-носителя или разбавителя). Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция состояла из терапевтически эффективного количества не менее одного соединения, описанного в настоящем документе. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть связаны с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (например, носителем или разбавителем), быть разбавлены носителем или заключены в носитель, который может быть капсулой, саше, бумажным или другим контейнером.

В другом воплощении настоящего изобретения соединениями являются ингибиторы киназ. В определенных воплощениях соединениями по настоящему изобретению являются селективные ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK) (например, более активные в ингибировании циклинзависимой киназы, чем циклиннезависимой киназы). В определенных воплощениях соединениями по настоящему изобретению являются селективные ингибиторы циклинзависимой киназы 7 (CDK) (например, более активные в ингибировании циклинзависимой киназы 7, чем циклиннезависимой киназы 7).

В другом воплощении настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию для использования при лечении и/или профилактике заболевания и/или расстройства, связанного с aberrантной активностью транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK.

В другом воплощении настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию для

использования при лечении пациента, страдающего заболеваниями и/или расстройством, связанным с аберрантной активностью транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK.

В другом воплощении настоящее изобретение представляет метод ингибирования транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK у пациента, нуждающегося в нем, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В другом воплощении настоящее изобретение представляет метод лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с транскрипционными факторами селективных ингибиторов CDK у пациента, нуждающегося в нем, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В одном воплощении настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), для использования при лечении пациента, страдающего заболеванием или состоянием, связанным с аберрантной активностью транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK. В другом воплощении настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), для использования при лечении пациента, страдающего заболеванием или состоянием, связанным с аберрантной активностью транскрипционных факторов CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18.

В другом воплощении настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), для использования при лечении пациента, страдающего болезнями и/или расстройством, связанным с аберрантной активностью транскрипционных факторов CDK7.

В еще одном воплощении настоящее изобретение представляет метод лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с транскрипционными факторами селективных ингибиторов CDK (CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18) у пациента, нуждающегося в нем, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В еще одном воплощении настоящее изобретение представляет метод лечения расстройств и/или заболеваний или состояний, связанных с транскрипционными факторами CDK7 у пациента, нуждающегося в нем, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В еще одном воплощении настоящее изобретение представляет метод ингибирования транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK. В другом воплощении настоящее изобретение предоставляет метод ингибирования, в частности транскрипционных факторов CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18; конкретнее - CDK7 у пациента, нуждающегося в нем, путем введения пациенту одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, в количестве, достаточном для ингибирования указанного рецептора/киназы.

В другом аспекте настоящее изобретение имеет отношение к методам ингибирования активности киназы в биологическом образце или пациенте. В определенных воплощениях киназа является транскрипционным фактором селективного ингибитора CDK. В другом воплощении транскрипционными факторами селективного ингибитора CDK является CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18. В еще одном воплощении транскрипционными факторами селективного ингибитора CDK является CDK7.

В определенных воплощениях ингибирование активности киназы является необратимым. В других воплощениях ингибирование активности киназы является обратимым.

В определенных воплощениях настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I) в качестве ковалентных ингибиторов транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK. В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I) в качестве ковалентных ингибиторов транскрипционных факторов CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18. В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I) в качестве ковалентных ингибиторов транскрипционных факторов CDK7.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводятся в форме фармацевтической композиции. Указанные композиции могут быть синтезированы с помощью процедур, которые хорошо известны в фармацевтике и состоят по меньшей мере из одного соединения по настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению состоит из одного или нескольких соединений, описанных в настоящем документе, и одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Обычно фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества утверждаются регулирующими органами или вообще рассматриваются как безопасные для лечения человека или животных. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают в себя носители, разбавители, вещества, обеспечивающие скольжение, смазывающие вещества, консерванты, буферные вещества, хелатообразующие вещества, желеобразующие вещества, загустители, растворители и тому подобное.

Фармацевтическую композицию можно вводить пероральными, парентеральными или ингаляционными путями. Примеры парентерального введения включают чрескожное, чресслизистое, трансназальное и транспульмональное введение.

Примерами подходящих носителей являются среди прочего вода, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактоза, сульфат кальция, сахароза, декстрин, карбонат магния, сахар, амилоза, стеарат магния, тальк, агар, пектин, аравийская камедь, стеарино-

вая кислота, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевая кислота, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и глицериды жирных кислот, эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

Фармацевтическая композиция также может включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих агентов, суспендирующих агентов, консервантов, буферных растворов, подсластителей, ароматизаторов, красителей или любого сочетания вышеуказанных веществ.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в стандартных формах, например таблетках, капсулах, растворах, суспензиях, инъекциях или продуктах для наружного применения. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена таким образом, чтобы обеспечить необходимый состав выпуска.

Введение соединений по настоящему изобретению в чистом виде или в подходящей фармацевтической композиции может осуществляться любым приемлемым способом приема фармацевтических композиций. Приемлемым является любой способ приема, который обеспечивает эффективный перенос активного соединения по настоящему изобретению к соответствующему или желаемому месту приложения действия. К подходящим способам приема относятся среди прочего пероральный, назальный, буккальный, дермальный, интрадермальный, трансдермальный, парентеральный, ректальный, подкожный, внутривенный, внутриуретральный, внутримышечный или наружный.

К твердым препаратам для перорального применения относятся среди прочего таблетки, капсулы (мягкий или твердый желатин), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранул), пастилки и леденцы.

К жидким препаратам относятся среди прочего сиропы, эмульсии и стерильные жидкости для инъекции, например суспензии или растворы.

К лекарственным формам соединений для наружного применения относятся среди прочего мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, импрегнированные перевязочные материалы, которые могут содержать соответствующие стандартные добавки, например консерванты или растворители для содействия проникновению лекарства.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью стандартных технологий, указанных в литературе.

Подходящие дозировки соединений для применения в лечении заболеваний или расстройств, описанные в настоящем документе, могут быть определены специалистами в данной отрасли. Терапевтические дозировки в большинстве случаев устанавливаются с помощью исследования с целью определения оптимальной дозы для человека на основании предварительных результатов, полученных в ходе испытаний на животных. Дозы должны быть достаточными для получения желаемого терапевтического эффекта без нежелательных побочных реакций. Режим приема, лекарственные формы и подходящие фармацевтические вспомогательные вещества также могут широко использоваться и модифицироваться специалистами в данной отрасли. Все изменения и модификации предусмотрены областью применения по настоящему изобретению.

В одном воплощении соединения по настоящему изобретению представлены в лекарственных формах, предназначенных для фармацевтического применения.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения для использования при лечении и профилактике заболеваний и/или расстройств, связанных с aberrантной активностью транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK, в частности транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18; особенно CDK7.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет соединение или его фармацевтически приемлемую соль для использования при лечении и/или профилактике заболевания, при котором его симптомы вылечиваются, улучшаются, уменьшаются и/или предотвращаются путем ингибирования транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK, в частности транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18; особенно CDK7.

В еще одном воплощении заболеванием/расстройством, опосредованным транскрипционными селективными факторами CDK, является пролиферативное заболевание, расстройство или состояние.

В еще одном воплощении заболеванием/расстройством, опосредованным транскрипционными селективными факторами CDK, является заболевание/расстройство, выбранное из группы, в которую среди прочего входят рак, воспалительное заболевание, аутовоспалительное заболевание или инфекционное заболевание.

В других воплощениях пролиферативное заболевание, которое подлежит лечению или предотвращению путем использования соединений формулы (I), обычно будет связано с aberrантной активностью CDK, а конкретнее - с CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18. Aberrантная активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 может быть повышенной и/или неадекватной (например, аномальной) активностью CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18. В определенных воплощениях CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 не проявляют гиперэкспрессию, а активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 повышена и/или неадекватна. В других определенных воплощениях CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 проявляют гиперэкспрессию, а активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18

повышена и/или неадекватна. Соединения формулы (I), фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры и их композиции ингибируют активность CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 или CDK18 и являются полезными для лечения и/или профилактики пролиферативных заболеваний.

В соответствии с еще одним воплощением, предполагается, что соединения по настоящему изобретению могут быть полезны при терапии пролиферативных заболеваний, таких как вирусные заболевания, грибковые заболевания, неврологические/нейродегенеративные расстройства, аутоиммунные, воспалительные, артритные, антипролиферативные (например, ретинопатия глаз), нейронные заболевания, алопеция и сердечно-сосудистые заболевания.

В соответствии с другим воплощением, соединения по настоящему изобретению являются полезными при лечении различных видов рака, в частности карциномы, включая рак молочной железы, печени, легких, толстой кишки, почек, мочевого пузыря, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи, щитовидной железы, пищевода, желудка, поджелудочной железы, яичника, желчного пузыря, шейки матки, простаты и кожи, включая плоскоклеточный рак; гематопозитические опухоли лимфоидной линии, включая лейкомию, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, лимфому Ходжкина, лимфому не-Ходжкина, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лейкоз ворсистых клеток, миелому, лимфому из клеток мантии и лимфому Беркитта; гематопозитические опухоли миелоидной линии, включая острые и хронические миелоидные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; опухоли центральной и периферической нервной системы, в том числе астроцитомы, нейробластомы, глиомы и шванномы; другие опухоли, включая семиному, меланому, остеосаркому, тератокарциному, кератокантому, пигментную ксеродерму, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

В соответствии с еще одним воплощением, пациентом является млекопитающее, включая человека.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры для использования в качестве лекарственного средства.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет использование соединений по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры для использования в лечении рака.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет использование соединений по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с aberrантной активностью транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет использование соединений по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для использования в лечении рака.

В еще одном воплощении настоящее изобретение предоставляет соединения для использования в качестве лекарственного средства при лечении пациента, страдающего заболеванием и/или расстройством, связанным с aberrантной активностью транскрипционных факторов селективных ингибиторов CDK.

В еще одном воплощении настоящее изобретение включает введение пациенту, нуждающемуся в нем, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению вместе с одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими агентами, независимо выбранными из антипролиферативных агентов, противораковых агентов, иммунодепрессантов и обезболивающих агентов.

Способ(ы) лечения в соответствии с настоящим изобретением заключается(ются) во введении безопасного и эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту (в частности, человеку), нуждающемуся в нем.

Соединения по настоящему изобретению показаны как для терапевтического, так и для профилактического лечения упомянутых выше состояний. Понимается, для указанных выше способов терапевтического применения вводимая дозировка будет отличаться в зависимости от используемого соединения, способа введения, желаемого порядка лечения и указанного расстройства или заболевания.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться как отдельное лекарственное средство или в фармацевтической композиции, представляющей собой смесь соединения с различными фармакологически приемлемыми материалами.

В одном из воплощений соединения по настоящему изобретению также могут содержать неестественные соотношения атомных изотопов одного или более атомов, составляющих такие соединения. К примеру, настоящее изобретение также охватывает изотопно меченые варианты настоящего изобретения, идентичные перечисленным в данном документе, кроме того факта, что один или несколько атомов соединения заменены атомом, атомная масса или массовое число которого отличаются от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе для атома. Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано, рассмотрены в пределах объема соединений по настоящему изобретению и способов их применения. Приводимые в качестве примера изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, ки-

слорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, например ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными раскрытым в схемах и/или примерах, указанных далее, путем замены изотопно меченого реагента реагентом без изотопной метки.

Следующие аббревиатуры относятся соответственно к нижеприведенным определениям: LDA (диизопропиламид лития); K_2CO_3 (карбонат калия); KOAc (ацетат калия); EtOH (этанол); раствор NH_3 (раствор аммиака); Prep TLC (препаративная тонкослойная хроматография); rt (время удерживания); RT (комнатная температура); DMF (диметилформамид); h (час); NaOH (гидроксид натрия); HATU (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат); LC-MS (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия, ЖХ-МС); HCl (соляная кислота); THF (тетрагидрофуран); DCM (дихлорметан); TFA (трифторуксусная кислота); TLC (тонкослойная хроматография); DIPEA (диизопропилэтиламин); Na_2SO_4 (сульфат натрия); ACN/ CH_3CN (ацетонитрил); PdCb(dppf)-DCM (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан комплекс); Brin_2 (бис(пинаколато)дибор); DMSO-d_6 (диметилсульфоксид-d); BOC_2O (ди-трет-бутилдикарбонат); HPLC (жидкостная хроматография высокого давления); NaHCO_3 (бикарбонат натрия); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)); TEA (триэтиламин), Cs_2CO_3 (карбонат цезия); MHz (мегагерц); s (синглет; m (мультиплет) и d (дублет).

Общие режимы приготовления.

Следующие общие рекомендации, приведенные в настоящем документе, применимы ко всем экспериментальным процедурам. Если не указано иное, то эксперименты проводятся при повышенном давлении азота, описываемая температура - температура наружного воздуха (т.е. температура масляной бани). Реагенты и растворители, полученные от поставщиков, используют как есть, без дополнительного высушивания или очистки. Значения молярных концентраций реагентов в растворах, описанные в настоящем документе, являются приблизительными, поскольку они не были проверены с помощью предварительного титрования со стандартом. Все реакции протекают в условиях перемешивания с помощью магнитной мешалки. Охлаждение до отрицательной температуры проводили ацетоном/сухим льдом или жидким льдом/солями.

Сульфат магния и сульфат натрия по очереди использовали в качестве высушивающего растворителя после процесса выделения продукта реакции. Удаление растворителей при пониженном давлении или под вакуумом означает перегонку растворителей в ротационном испарителе.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем синтетических химических процессов, примеры которых показаны в настоящем документе. Подразумевается, что порядок шагов в процессах может варьироваться; что реагенты, растворители и условия реакции могут быть заменены аналогами тех, которые описываются в документе; что уязвимые вещества могут быть защищены или не защищены - в зависимости от необходимости.

Специфика процесса получения соединений по настоящему изобретению подробно описана в экспериментальном разделе.

Настоящее изобретение будет продемонстрировано некоторыми примерами, которые не ограничивают области применения настоящего изобретения.

Экспериментальный раздел

Если не указано иное, процесс выделения продукта реакции включает в себя распределение реакционной смеси между органической и водной фазами, разделение слоев и сушку органического слоя над безводным сульфатом натрия, фильтрацию и выпаривание растворителя. Если не указано иное, очистка представляет собой хроматографическую очистку на силикагеле, как правило, с использованием в качестве подвижной фазы смеси этилацетата и петролейного эфира соответствующей полярности.

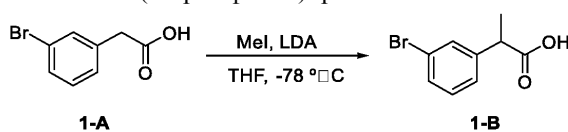
Если не указано иное, анализ соединений по настоящему изобретению проводили с помощью общих методов, хорошо известных специалисту в данной области. Ознакомившись с описанием настоящего изобретения, в котором присутствуют ссылки на некоторые предпочтительные воплощения, специалист в данной области получит ясное и четкое представление о других воплощениях с точки зрения технических требований. Настоящее изобретение в дальнейшем упоминается в виде ссылок на приведенные ниже примеры, которые подробно описывают анализ соединений по настоящему изобретению.

Для специалистов в данной области будет очевидно, что на практике можно предпринять ряд изменений в отношении материалов и методов, не отступая от области применения настоящего изобретения. Некоторые промежуточные соединения использовались на последующем этапе на основании результатов TLC, без дальнейшего описания характеристик, если не указано иное.

Синтез промежуточных соединений.

Схема 1

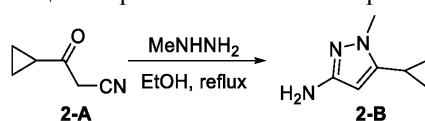
синтез 2-(3-бромфенил)пропановой кислоты



2-(3-бромфенил) ацетатную кислоту (3 г, 13,95 ммоль) в THF (15 мл) добавляли к раствору 2M LDA (22 мл, 41,8 ммоль) при температуре -78°C в течение 10 мин. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при температуре -78°C , после чего добавляли йодистый метил (6,3 г, 44,6 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную массу гасили 2н. HCl и концентрировали при пониженном давлении для удаления избыточного количества THF. Осадок разбавляли эфиром, дважды промывали 2н. HCl, экстрагировали эфирным слоем с 10%-м раствором NaOH. Объединенный слой NaOH подкисляли 6н. HCl, экстрагировали соединение эфиром. Эфирный слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого соединения (2,5 г, 78%). LCMS: $m/z=229,1$ (M+H)⁺.

Схема 2

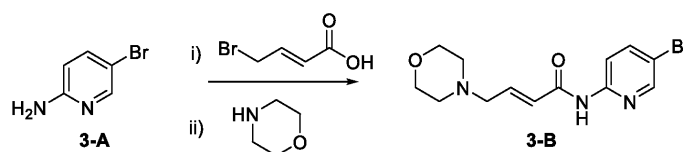
синтез 5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-амина



Метилгидразин (1 мл) добавляли к раствору 3-циклопропил-3-оксопропаннитрила (1 г, 9,17 ммоль) в этаноле (15 мл). Полученную реакционную массу нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную массу гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения (1,1 г, 97%) LCMS: $m/z=138$ (M+H)⁺.

Схема 3

синтез (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида

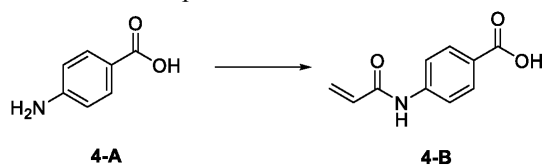


Этап I: (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (4,5 г, 27,7 ммоль) добавляли в DCM (30 мл) с каталитическим количеством DMF, затем добавляли оксалилхлорид (5 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, выпаривали растворитель в вакууме. Осадок растворяли в DCM и добавляли к предварительно охлажденному раствору 5-бромпиридин-2-амина (3,0 г, 17,34 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) и DIPEA (11,0 мл, 69,36 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, добавляли воду и экстрагировали DCM. Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10% метанол в DCM в качестве элюента, для получения (E)-4-бром-N-(5-бромпиридин-2-ил)бут-2-енамида (1,25 г, 40%), LCMS: $m/z=320,9$ (M+H)⁺.

Этап II: к перемешиваемому раствору (E)-4-бром-N-(5-бромпиридин-2-ил)бут-2-енамида (1,0 г, 3,13 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат калия (1,0 г, 7,83 ммоль) и морфолина (0,39 г, 4,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение примерно 2 ч, концентрировали реакционную смесь в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия с использованием 10% метанола в DCM для получения титульного соединения (0,8 г, 60%), LCMS: $m/z=326,1$ (M+H)⁺.

Схема 4

синтез 4-акриламидобензойной кислоты

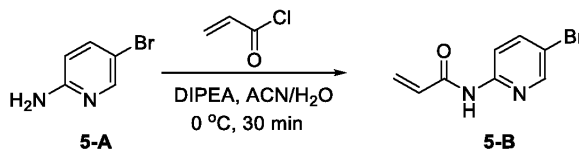


Раствор 4-аминобензойной кислоты (1,40 г, 10 ммоль) в DMF (10 мл) и пиридине (0,5 мл) охлаждали до 0°C . К этому раствору добавляли акрилоилхлорид (0,94 г, 10 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре.

К смеси добавляли 200 мл воды и полученное белое твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и эфиром и высушивали для получения титульного соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки (1,8 г) LCMS: $m/z=192,1$ (1,8 г) $(M+H)^+$.

Схема 5

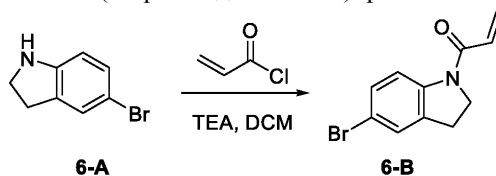
синтез N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида



К раствору 5-бромпиридин-2-амина (0,5 г, 2,92 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли воду (2 мл), DIPEA (0,75 г, 5,84 ммоль) и акрилоилхлорид (0,26 г, 2,92 ммоль) при 0°C. Спустя 30 мин реакцию смесь гасили ледяной водой и разбавляли EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой осадок очищали колонкой с силикагелем, используя смесь 10-30% этилацетат-гексаном в качестве элюента, для получения титульного соединения (0,3 г, 48%) LCMS: $m/z=227,8$ $(M+H)^+$.

Схема 6

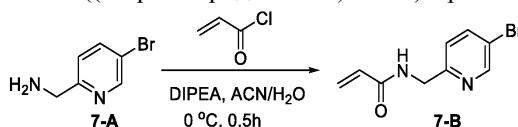
синтез 1-(5-броминдолин-1-ил)проп-2-ен-1-она



К раствору 5-броминдолина (0,5 г, 2,51 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (0,63 мл, 5,02 ммоль) и акрилоилхлорид (0,23 г, 2,51 ммоль) при 0°C. Спустя 30 мин реакцию смесь гасили ледяной водой и разбавляли EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой осадок очищали колонкой с силикагелем, используя в качестве элюента 10-30% смесь этилацетат и гексана, для получения титульного соединения (0,4 г, 63%) LCMS: $m/z=253,8$ $(M+H)^+$.

Схема 7

синтез N-(5-бромпиридин-2-ил)метил)акриламида

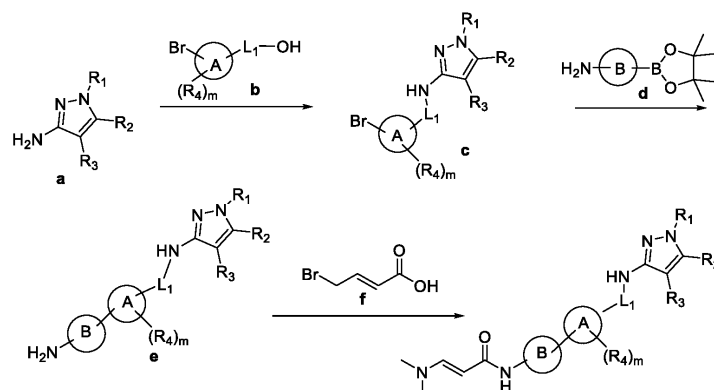


К раствору (5-бромпиридин-2-ил)метанамина (0,5 г, 2,7 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли воду (2 мл), DIPEA (0,94 мл, 5,4 ммоль) и акрилоилхлорид (0,24 г, 2,7 ммоль) при 0°C. Спустя 30 мин реакцию смесь гасили ледяной водой и разбавляли EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH-DCM, для получения титульного соединения (0,3 г, 46%) LCMS: $m/z=240,9$ $(M+H(M+H))^+$.

Примеры

Общая схема производственного процесса.

Схема 8

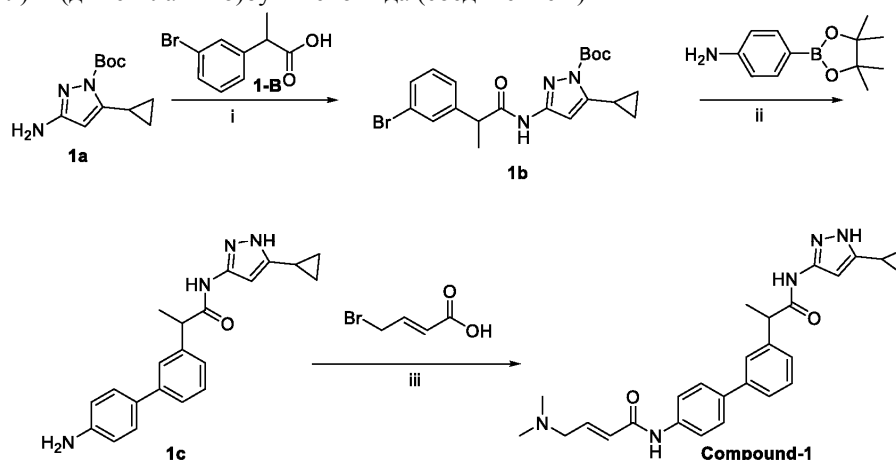


где кольцо А, кольцо В, R₁, R₂, R₃, R₄, L₁ и m имеют значения, указанные в формуле (I).

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием процесса, описанного в схеме 8. Коммерчески доступное или синтезированное промежуточное соединение "и" в присутствии подходящих реагентов и растворителей (DCM, каталитический DMF, оксалилхлорид, RT, 1,5 ч) превращают в соответствующий хлорангидрид кислоты, который после взаимодействия с промежуточным соединением "а" в присутствии подходящих реагентов и растворителей (пиридин, 0°C-RT, 12 ч; или DCM, TEA, 0°C-RT, 12 ч) дает промежуточное соединение "с". Обработка промежуточного соединения "с" промежуточным соединением "d" (борная кислота или боронатный эфир) в соответствии с условиями соединения Suzuki в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂·DCM or PdCl₂(PPh₃)₂, подходящего основания, такого как карбонат калия или карбонат цезия, и подходящего растворителя (растворителей), такого как 1,4-диоксан и/или вода, дает промежуточное соединение "е". Взаимодействие этого промежуточного соединения "е" с соответствующим хлорангидридом промежуточного соединения "f" в течение 1 ч при комнатной температуре и последующая реакция с 2M N,N-диметиламином в THF в присутствии DIPEA и подходящего растворителя, например ACN, дают требуемый продукт.

Для иллюстрации процесса получения соединений по настоящему изобретению приводятся следующие примеры, не имеющие ограничительного характера.

Пример 1. Синтез (E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-еноида (соединение 1)



Этап I: синтез трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)пропанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К 2-(3-бромфенил)пропановой кислоте (1 г, 4,36 ммоль), которая была взята в DCM при 0°C с каталитическим количеством DMF, добавляли оксалилхлорид (1,1 г, 8,7 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении. Повторно растворяли осадок в DCM и добавляли к охлажденному раствору трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,876 г, 3,93 ммоль) (синтез осуществляется в соответствии с Tetrahedron Letters, 2005, vol. 46, # бр. 933-935) в пиридине (20 мл) при 0°C. Полученную реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении и осадок растворяли в DCM, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении; сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 15% этилацетат-гексан, для получения титульного соединения (0,5 г, 26,45%) LCMS: m/z=336,1 (M-Boc+3).

Этап II: синтез 2-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пропанамидо.

К дегазированному раствору трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)пропанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,5 г, 1,15 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,378 г, 1,72 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,12 г, 3,44 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение 10 мин, потом добавляли PdCl₂(dppf)·DCM (0,046 г, 0,057 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 12 ч при 110°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 15% этилацетат-гексан, для получения титульного соединения (0,2 г, 50%) LCMS: m/z=347,2 (M+H)⁺.

Этап III: синтез (E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида.

(E)-4-бромбут-2-еновую кислоту (0,14 г, 0,86 ммоль) добавляли к DCM (5 мл) с каталитическим ко-

личеством DMF, затем добавляли оксалилхлорид (0,121 г, 0,95 ммоль). Перемешивали реакционную массу в течение 1,5 ч, выпаривали реакционную массу при пониженном давлении до получения осадка. Повторно растворяли реакционную массу в DCM (2 мл) и добавляли при 0°C к смеси 2-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пропанамида (0,15 г, 0,43 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и DIPEA (0,4 мл, 2,16 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, после завершения реакции добавляли раствор N,N-диметиламина (2M в THF, 1 мл, 2,16 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и разбавляли DCM. Водный слой отделяли и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали осадок колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 10% метанол-DCM, для получения титульного соединения (0,015 г, 7,57%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 12,0 (с, 1H), 10,28 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,62 (t, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 6,74-6,81 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,56-3,58 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,41 (d, 2H), 1,25-1,28 (m, 1H), 0,87 (d, 2H), 0,60 (d, 2H); LCMS: m/z=458.3 (M+H)⁺; HPLC: 98.15%, rt. 6.54 мин.

Рацемический (E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (0,1 г, соединение-1) отделяли с использованием препаративной хиральной колонки HPLC. (Метод: колонка: Lux 5 мкм целлюлоза-4 (10,0×250 мм), элюирование: изократическое (95:5), A=ACN, B=0,1% DEA в EtOH) с получением чистого изомера 1 (0,04 г) и изомера 2 (0,04 г). Изомер 1 (соединения 2):

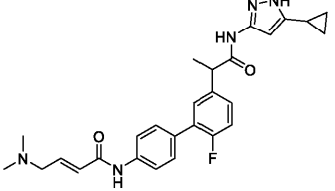
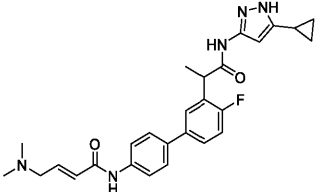
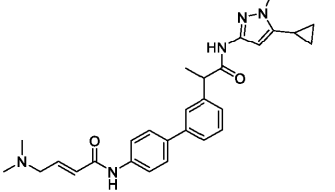
¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.0 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.80 (brs, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87 (dd, 2H), 0.60 (d, 2H). LCMS: m/z=458.35 (M+H)⁺; HPLC: 97.98%, rt: 6,06 мин; Chiral HPLC: 97,67%, при комнатной температуре: 6,88 мин.

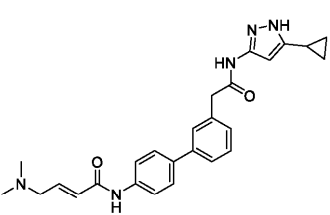
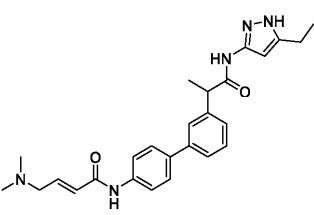
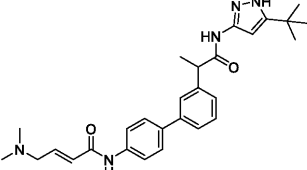
Изомер 2 (соединения 3):

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.0 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.80 (brs, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87 (dd, 2H), 0.60 (d, 2H). LCMS: m/z=458.35 (M+H)⁺; HPLC: 96.64%, rt: 6,05 мин; Chiral HPLC: 98,74%, при комнатной температуре: 10,16 мин.

Указанные ниже соединения, представленные в табл. 1, получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре в примере 1, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, защитой и снятием защиты, растворителей и условий реакции. Характеристики соединений также представлены в табл. 1 ниже.

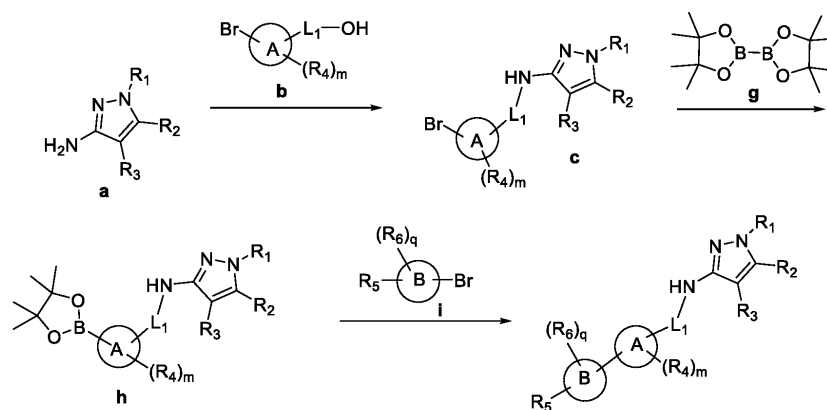
Таблица 1

Соединение №	Структурная формула	Характеристики
4		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.46 (d, 2H), 9.75 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 2.81 (d, 6H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 0.86 (dd, 2H), 0.60 (dd, 2H); LCMS: m/z = 476.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 93.72%, rt: 6.20min.
5		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.46 (d, 2H), 9.75 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.34-3.39 (d, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.46-1.83 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.85-0.88 (m, 2H), 0.59-0.63 (m, 2H); LCMS: m/z = 476.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 94.10%, rt: 10.18min.
6		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.14 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.56-7.60 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (d, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.71-0.76 (m, 2H), 0.49-0.53 (m, 2H); LCMS: m/z = 472.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.67%, rt: 6.72min.

7		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.26-6.30 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.78-1.81 (m, 1H), 0.86 (dd, 2H), 0.61 (d, 2H); LCMS: m/z = 444.0 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.97%, rt: 5.90min.
8		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.0 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.24-6.49 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.07 (d, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.41 (d, 3H), 1.12 (t, 3H). LCMS: m/z = 446.35 (M+H) ⁺ ; HPLC: 93.28%, rt: 5.99min.
9		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.29 (d, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.42 (d, 3H), 1.21 (s, 9H); LCMS: m/z = 474.35 (M+H) ⁺ ; HPLC: 94.08%, rt: 3.22min.

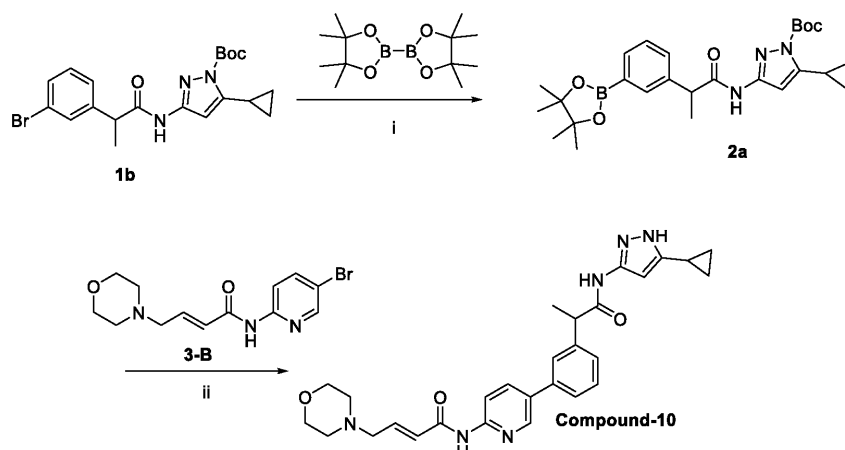
Общая схема производственного процесса.

Схема 9



где кольцо А, кольцо В, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, L₁ и m имеют значения, указанные в формуле (I). Некоторые соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием процесса, описанного в данной схеме. Коммерчески доступное или синтезированное промежуточное соединение "b" в присутствии подходящих реагентов и растворителей (DCM, каталитический DMF, оксалилхлорид, RT, примерно 1,5 ч) превращают в соответствующий хлорангидрид кислоты, который после взаимодействия с промежуточным соединением "a" в присутствии подходящих реагентов и растворителей (пиридин, 0°C-RT, 12 ч; или DCM, TEA, 0°C-RT, 12 ч) дает промежуточное соединение "c". Обработка промежуточного соединения "c" промежуточным соединением "g" (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)) с подходящими реагентами и условиями (1,4-диоксан, ацетат калия, Pd(dppf)Cl₂·DCM или PdCl₂(PPh₃)₂, 12 ч, 100°C) дали промежуточное соединение "h". Обработка промежуточного соединения "h" промежуточным соединением "i" по условиям соединения Suzuki в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂·DCM или PdCl₂(PPh₃)₂, подходящего основания, такого как карбонат калия или карбонат цезия, и подходящего растворителя (ей), например 1,4-диоксан и/или воды, дает требуемый продукт.

Пример 2. Синтез (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида (соединение 10)



Этап I: синтез трет-бутил-5-циклопропил-3-(2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К дегазированному раствору трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)пропанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата (5,0 г, 11,52 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,5 г, 13,8 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли ацетат калия (3,3 г, 34,5 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин с дегазацией при комнатной температуре и добавляли комплекс PdCl₂(dppf)·DCM (0,046 г, 0,057 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 12 ч при 100°C в запаянной трубке, охлаждали реакционную массу и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 20% этилацетат в гексане, для получения титульного соединения (4,0 г, 60%), LCMS: m/z=482,2 (M+H)⁺.

Этап II: синтез (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида.

К дегазированному раствору трет-бутил-5-циклопропил-3-(2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,5 г, 1,04 ммоль) и (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-еноламид (0,27 г, 0,83 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,84 г, 2,6 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин с дегазацией и добавляли комплекс PdCl₂(dppf)·DCM (0,06 г, 0,07 ммоль), потом нагревали реакционную массу в течение 12 ч при 100°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 10% метанол в DCM, и дополнительно очищали препаративной HPLC (Метод: колонка: Gemini NX C18 (21,2 мм×150 мм, 5 мкм), мобильная фаза: 0,01% NH₄OH в воде, ацетонитрил: Метанол (1:1)) для получения титульного соединения (0,2г, 40%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.02 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.13 (d, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.60-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z=501.10 (M+H)⁺; HPLC: 97.63%, rt: 4.27 мин.

Рацемический (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида отделяли с использованием хиральной препаративной колонки HPLC (Метод: колонка: Chiral Pak IA (20 мм×250 мм, 5 мкм), элюирование: изократическое (50:50), A=ACN, B=MeOH, линейная скорость потока: 20 мл/мин) для получения чистого изомера-1 и изомера-2. Изомер 1 (соединения 11):

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.12 (d, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z=501.3 (M+H)⁺; HPLC: 99.26%, rt: 3.45 мин; Chiral HPLC: 97,58%, при комнатной температуре: 7,54 мин.

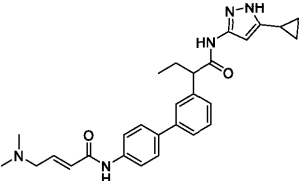
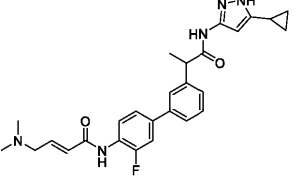
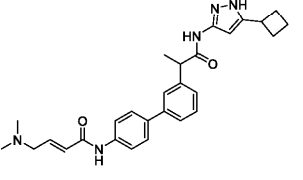
Изомер 2 (соединения 12):

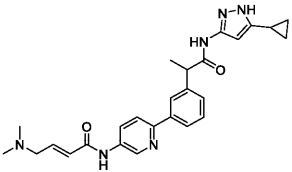
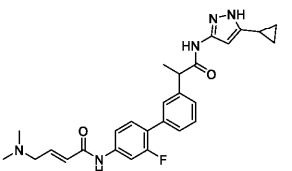
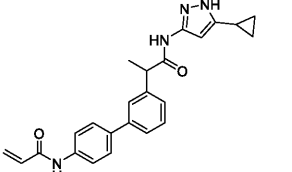
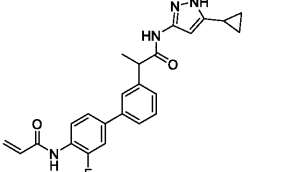
¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.02 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.27-8.20 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.10 (d, 2H), 2.31 (s, 4H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87-0.85

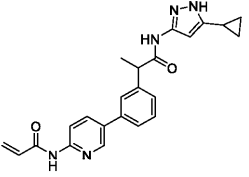
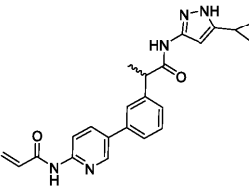
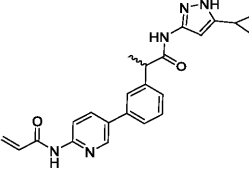
(m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H); LCMS: $m/z=501.2$ (M+H)⁺; HPLC: 99.04%, rt: 3.44 мин; Chiral HPLC: 95,42%, при комнатной температуре: 9,07 мин.

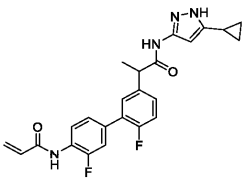
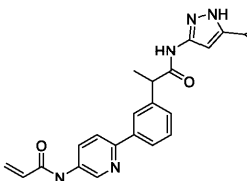
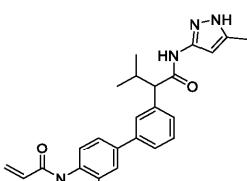
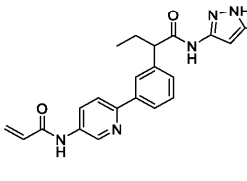
Указанные ниже соединения, представленные в табл. 2, получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре в примере 2, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, защитой и снятием защиты, растворителей и условий реакции. Характеристики соединений также представлены в табл. 2 ниже.

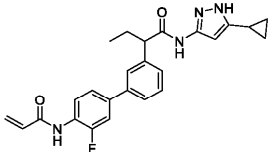
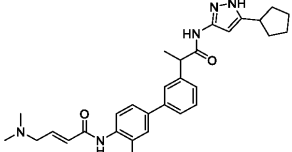
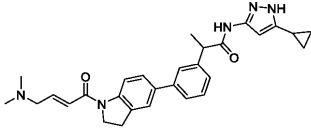
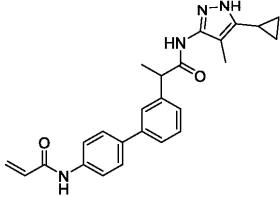
Таблица 2

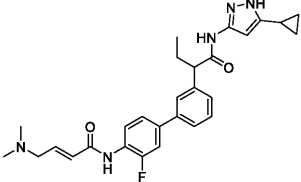
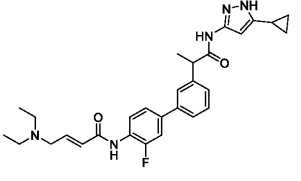
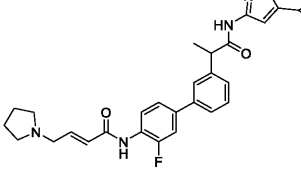
Соединение №	Структурная формула	Характеристики
13		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.99 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.13 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.46-7.44 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.27-6.23 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.02 (d, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 0.84-0.79 (m, 5H), 0.58-0.57 (m, 2H); LCMS: $m/z = 472.5$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 94.51%, rt: 6.18 min.
14		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.57 (m, 2H); LCMS: $m/z = 476.1$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.68%, rt: 6.12 min.
15		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.32-6.27 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 8H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 3H), 1.42 (d, 3H); LCMS: $m/z = 472.2$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.85%, rt: 3.71 min.

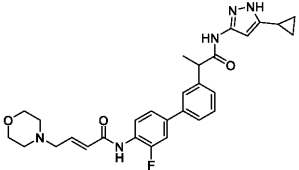
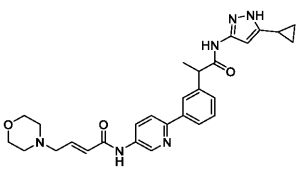
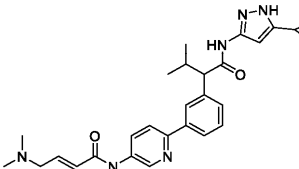
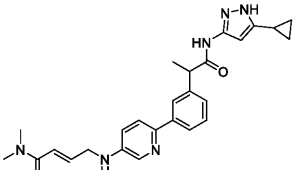
16		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.47 (d, 2H), 8.86 (d, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.61 (m, 2H); LCMS: m/z = 459 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.54%, rt: 5.79 min.
17		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.80-7.76 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.83-0.81 (m, 2H), 0.60-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 476.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.40%, rt: 3.44 min.
18		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.25 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.85 (d, 2H), 0.61 (d, 2H); LCMS: m/z = 400.8 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.91%, rt: 4.47 min.
19		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.63-0.61 (m, 2H); LCMS: m/z = 419.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.28%, rt: 7.07 min.

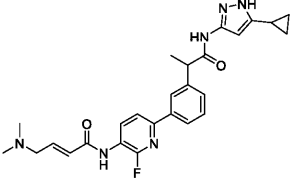
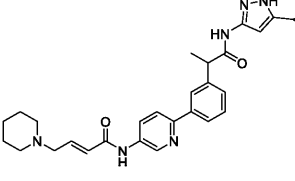
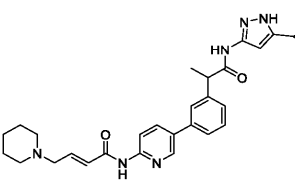
20		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.35-6.30 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.60-0.62 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.41%, rt: 3.84 min.
21		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.35-6.30 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.60-0.62 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.74%, rt: 6.12 min.; Chiral HPLC: 96.78 %, rt: 6.57 min. (Isomer-1 of compound-20)
22		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.67-6.54 (m, 1H), 6.35-6.30 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.60-0.62 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.96%, rt: 6.11 min; Chiral HPLC: 98.55 %, rt: 12.37 min. (Isomer-2 of compound-20)

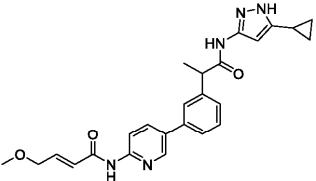
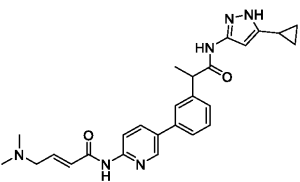
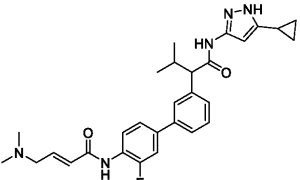
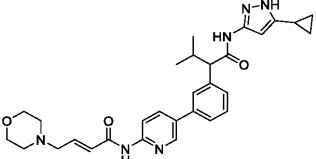
23		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.32-6.27 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 436.9 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.49%, rt: 4.21 min.
24		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.49-10.46 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 6.33-6.29 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.88-0.86 (d, 2H), 0.62-0.60 (d, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 402.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.66%, rt: 3.54 min.
25		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05-11.95 (brs, 1H), 10.7 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.67 (d, 3H), 0.61 (d, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 447.0 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.63%, rt: 4.63 min.
26		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.42 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.35-6.31 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 0.86-0.84 (m, 5H), 0.59-0.57 (m, 2H); LCMS: <i>m/z</i> = 416.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.41%,

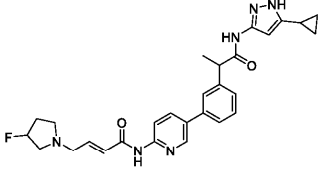
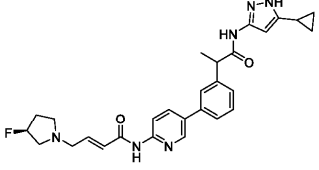
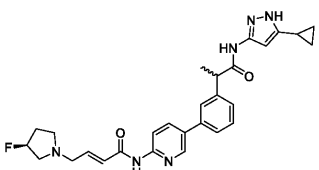
		rt: 7.99 min.
27		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.65-6.51 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 0.86-0.84 (m, 5H), 0.62-0.61 (m, 2H); LCMS: m/z = 433.3 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.21%, rt: 4.33 min.
28		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.99 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.79-6.80 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.93 (s, 2H), 1.66-1.49 (m, 6H), 1.42-1.41 (m, 3H); LCMS: m/z = 504.55 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.66%, rt: 4.66 min.
29		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.88-3.33 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 0.84-0.82 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H); LCMS: m/z = 484.4 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.47%, rt: 4.25 min.
30		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.85 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.87-3.86 (brs, 1H), 1.72-1.69 (m, 4H), 1.43-1.42 (m, 3H), 0.82 (d, 2H), 0.67 (d, 2H); LCMS:

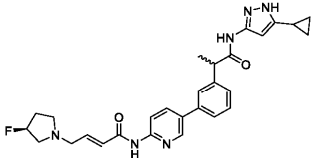
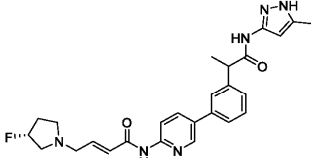
		$m/z = 415.3 (M+H)^+$; HPLC: 97.49, rt: 5.03 min.
31		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 400\text{ MHz)}$: δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.07-3.06 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.08-2.08 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 1H), 0.87-0.84 (m, 5H), 0.62 (s, 2H); LCMS: $m/z = 490.1 (M+H)^+$; HPLC: 98.55%, rt: 4.54 min.
32		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 400\text{ MHz)}$: δ 12.01 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.49-2.44 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.99-0.96 (m, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.62 (d, 2H); LCMS: $m/z = 504.40 (M+H)^+$; HPLC: 98.75%, rt: 4.47 min.
33		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 400\text{ MHz)}$: δ 12.01 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.70 (d, 4H), 1.41 (d, 3H), 0.85 (d, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: $m/z = 502.40 (M+H)^+$; HPLC: 95.31%, rt: 4.43 min.

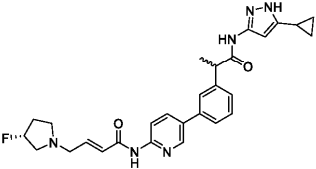
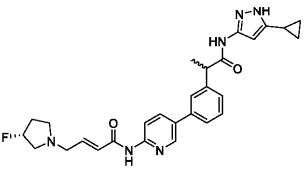
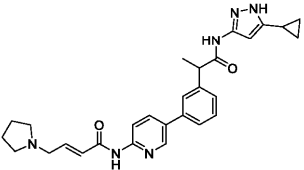
34		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.60 (d, 4H), 3.10 (d, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 518.40 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.37%, rt: 4.23 min.
35		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.60 (t, 4H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87-0.84 (d, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 501.40 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.02%, rt: 4.17 min.
36		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.87-8.86 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.81-1.77 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.66 (m, 3H), 0.61 (s, 2H); LCMS: m/z = 487.4 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.73%, rt: 6.05 min.
37		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.00 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 6.40 (t, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.94-3.84 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.95 (s,

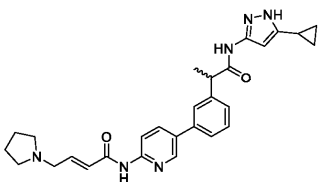
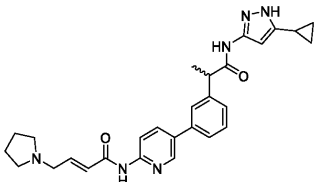
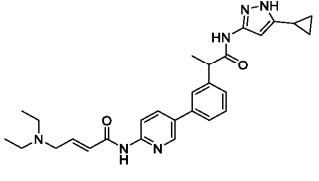
		3H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 459.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 90.11%, rt: 4.01 min.
38		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.66-8.61 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.06-3.04 (d, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.87-0.85 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 477.5 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.38%, rt: 5.77 min.
39		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.85-8.84 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.41-1.39 (m, 5H), 0.85 (d, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 499.60 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.43%, rt: 5.75 min.
40		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.07-3.05 (d, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 5H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.60-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 499.70 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.36%, rt: 5.90 min.

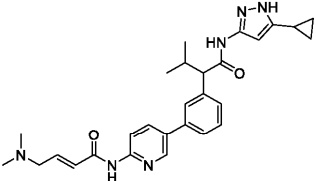
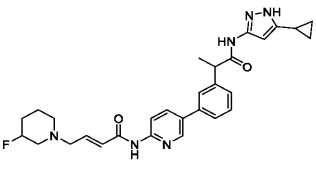
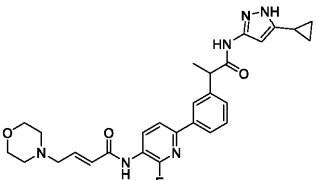
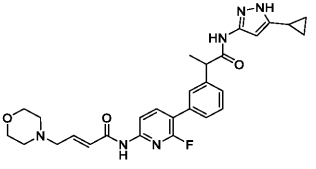
41		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.00 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.53-6.48 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.41-1.39 (d, 3H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.60-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 446.4 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.99%, rt: 4.05 min.
42		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.41 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.06-3.04 (d, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.42-1.40 (d, 3H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 459.4 (M+H) ⁺ ; HPLC: 96.38%, rt: 4.26 min.
43		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.09-3.07 (d, 2H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.81-1.76 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.85 (d, 2H), 0.66 (m, 3H), 0.61 (s, 2H); LCMS: m/z = 504.4 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.59%, rt: 4.42 min.
44		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.60-3.58 (m, 5H), 3.11 (d,

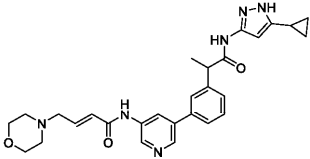
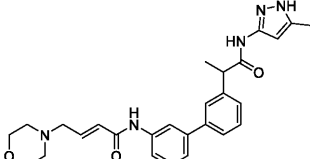
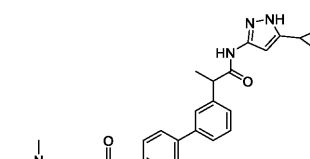
		2H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 1.81-1.79 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.67 (d, 3H), 0.60 (s, 2H); LCMS: $m/z = 529.40$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.50%, rt: 4.56 min.
45		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: $m/z = 503.60$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 92.66%, rt: 4.11 min.
46		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: $m/z = 503.30$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.38%, rt: 5.41 min.
47		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79

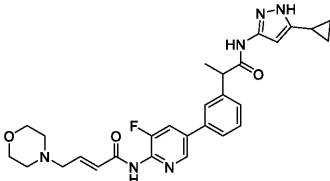
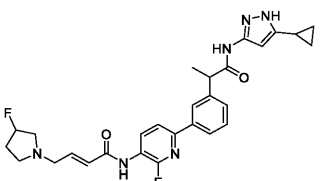
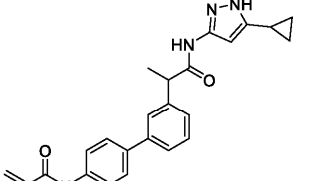
		(m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: $m/z = 503.30 (M+H)^+$; HPLC: 97.79%, rt: 5.94 min.; Chiral HPLC: 98.06%, rt: 10.20 min. (Isomer-1 of compound-46)
48		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: $m/z = 503.30 (M+H)^+$; HPLC: 95.92%, rt: 5.94 min.; Chiral HPLC: 97.74%, rt: 15.18 min. (Isomer-2 of compound-46)
49		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: $m/z = 503.30 (M+H)^+$; HPLC: 97.79%, rt: 5.94 min.

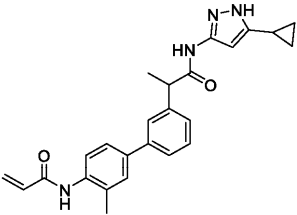
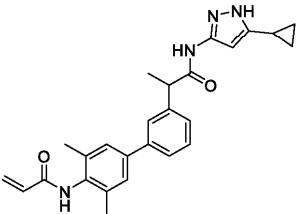
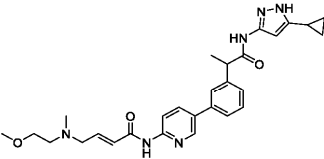
50		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 503.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.31%, rt: 5.97 min; Chiral HPLC: 98.56%, rt:10.44 min. (Isomer-1 of compound-49)
51		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02-11.98 (brs, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 503.60 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.48%, rt: 5.48 min. Chiral HPLC:97.95%, rt:20.50 min. (Isomer-2 of compound-49)
52		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.41 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.61-0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 485.64 (M+H) ⁺ ; HPLC:

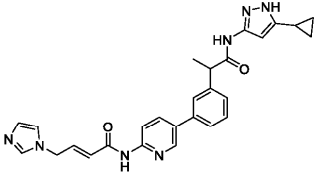
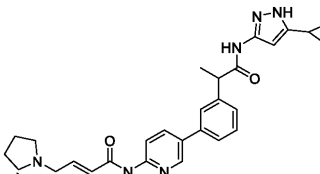
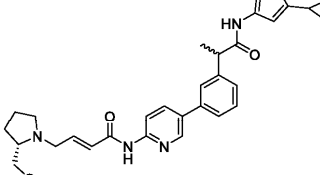
		96.15%, rt: 8.45 min.
53		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.41 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.61-0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 485.64 (M+H) ⁺ ; HPLC: 94.40%, rt:5.95 min.; Chiral HPLC: 97.27%, rt: 13.51 min. (Isomer-1 of compound-52)
54		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.03 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27-8.24 (d, 1H), 8.07-8.02 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.41-1.40 (d, 3H), 0.87-0.85 (d, 2H), 0.61-0.60 (d, 2H); LCMS: m/z = 485.64 (M+H) ⁺ ; HPLC: 94.04%, rt:5.97 min.; Chiral HPLC: 95.43%, rt: 16.67 min. (Isomer-2 of compound-52)
55		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 10.77 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.25 (d, 2H), 2.52-2.32 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 0.99-0.97 (m, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 487.6 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.05%, rt: 4.10 min.

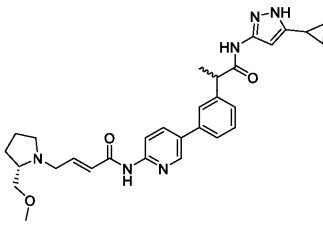
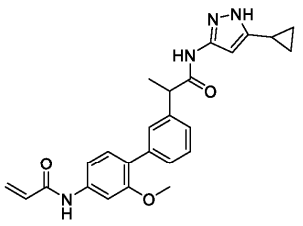
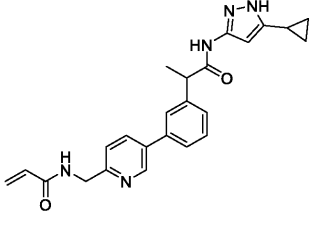
56		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.81-1.78 (m, 1H), 0.99-0.97 (d, 3H), 0.86 (d, 2H), 0.67 (d, 3H), 0.62-0.59 (m, 2H); LCMS: m/z = 487.6 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.92%, rt: 4.35 min.
57		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02(s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.56-6.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.73-4.59 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.74-1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 0.87 (d, 2H), 0.61 (d, 2H); LCMS: m/z = 517.6 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.22%, rt: 3.40 min.
58		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.43 (d, 3H), 0.87 (d, 2H), 0.62 (d, 2H); LCMS: m/z = 519.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.82%, rt: 5.92 min.
59		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.46-6.42 (d, 1H),

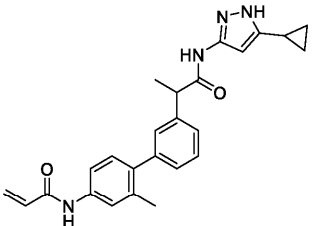
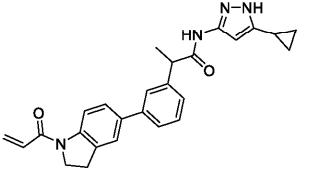
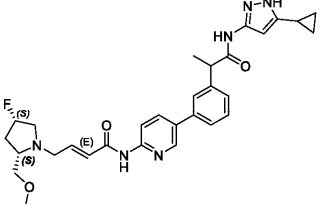
		6.11 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: $m/z = 519$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.28%, rt: 3.82 min.
60		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, 1H), 8.55-8.54 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.34-6.30 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: $m/z = 501.1$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.28%, rt: 5.61 min.
61		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): 12.02 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.31-7.29 (d, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.32-6.28 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: $m/z = 500.1$ (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.40%, rt: 6.08 min.
62		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): 12.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, 1H), 8.31-8.29 (d, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.38-7.36 (d, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.49-6.45 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.44 (s, 5H), 2.55 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.44-1.42 (m, 3H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H);

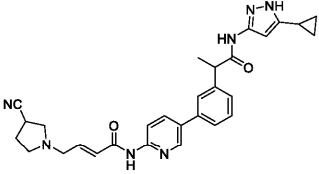
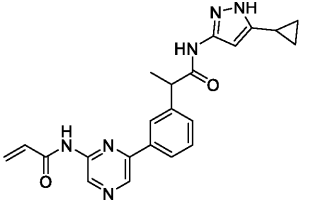
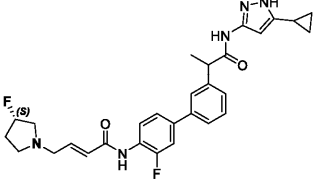
		LCMS: $m/z = 475.6 (M+H)^+$; HPLC: 95.10%, rt: 4.01 min.
63		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 400\text{MHz)}$: δ 12.02 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64-7.63 (d, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.38-6.34 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.43-1.42 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H); LCMS: $m/z = 519.60 (M+H)^+$; HPLC: 95.10%, rt: 5.79 min.
64		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 400\text{MHz)}$: δ 12.02 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.68-8.63 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.42-7.41 (d, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.55-6.52 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.61-5.21 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.42-1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: $m/z = 520.30 (M+H)^+$; HPLC: 95.27%, rt: 6.29 min.
65		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 400\text{MHz)}$: δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.25-7.21 (d, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.27-6.22 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74-5.71 (d, 1H), 3.93-3.86 (m, 3H), 2.61-2.35 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H); LCMS: $m/z = 431.5 (M+H)^+$; HPLC: 95.38%, rt: 4.20 min.

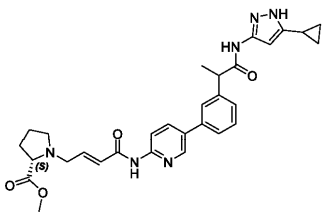
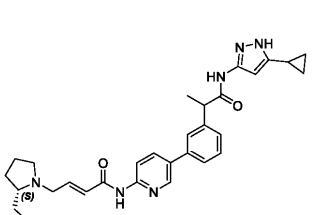
66		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.65- 7.61 (m, 2H), 7.51-7.49 (d, 2H), 7.47-7.43 (d, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 6.28-6.24 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.77-5.74 (d, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 2.32-2.29 (s, 3H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.42-1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H), LCMS: m/z = 415.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.38%, rt: 4.47 min.
67		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.42 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.65-6.53 (m, 1H), 6.14-6.13 (d, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.62-2.51 (s, 3H), 2.53-2.24 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H), LCMS: m/z = 429.2 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.38%, rt: 4.48 min.
68		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.51-6.47 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.45-3.42 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.18-3.15 (d, 2H), 2.53-2.51 (d, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.43-1.41 (d, 3H), 0.86-0.85 (m, 2H), 0.62-0.61 (m, 2H) LCMS: m/z = 503.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.87%, rt: 7.07 min.

69		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.10-7.07 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14-6.07 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.31-3.29 (d, 2H), 1.80-1.40 (m, 1H), 1.40-1.39 (d, 3H), 0.87-0.81 (m, 2H), 0.59-0.56 (m, 2H) LCMS: m/z = 482.23 (M+H) ⁺ ; HPLC: 99.21%, rt: 5.91 min.
70		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.10 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.40-7.35 (d, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.47-6.43 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.12 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 1H), 1.43-1.41 (d, 3H), 0.86-0.85 (m, 2H), 0.62-0.61 (m, 2H) LCMS: m/z = 529.35 (M+H) ⁺ ; HPLC: 98.94%, rt: 6.06 min.
71		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.01 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.66-6.62 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.43-1.42 (d, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 529.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.22%,

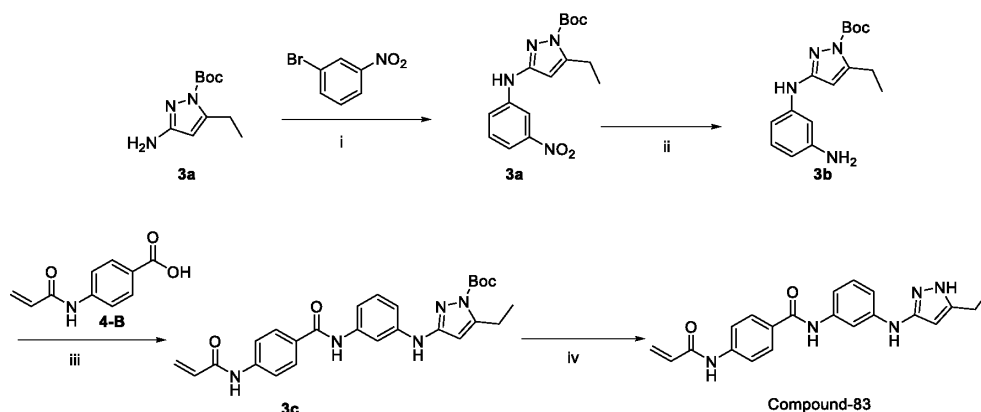
72		rt: 5.36 min.(Isomer-1 of compound-70) ¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.01 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.66-6.62 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.43-1.42 (d, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 529.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.02%, rt: 5.61 min.(Isomer-2 of compound-70)
73		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 6.48-6.42 (m, 1H), 6.30-6.25 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.74-5.71 (d, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.72-3.70 (d, 3H), 2.61-2.35 (m, 1H), 1.39-1.23 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H); LCMS: m/z = 430.51(M+H) ⁺ ; HPLC: 95.75%, rt: 4.07 min.
74		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.05 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.78-8.77 (m, 2H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 6.38-6.31 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 2H), 5.66-5.63 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.42-1.41 (m, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H); LCMS: m/z = 416.3 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.62%, rt: 3.80 min.

75		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.16-7.13 (d, 2H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.28-6.24 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.77-5.74 (d, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.39-1.38 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H), LCMS: m/z = 414.5 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.6%, rt: 9.68 min.
76		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.34-6.29 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.85-5.82 (d, 1H), 4.29-4.24 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.41-1.40 (d, 3H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.62-0.64 (m, 2H), LCMS: m/z = 427.15 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.60 %, rt: 4.53 min.
77		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 547.30 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.24%, rt: 6.08 min.

78		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.31-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 3H), 2.76-2.66 (m, 4H), 2.32 (s, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 510.20 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.16%, rt: 5.96 min.
79		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97-7.98 (d, 1H), 7.46-7.46 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.88-5.85 (d, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 2.08-1.78 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 402.80 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.62%, rt: 3.46 min.
80		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.48-7.47 (d, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.28-5.14 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 520.31 (M+H) ⁺ ; HPLC: 91.57%, rt: 6.11 min.

81		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.29-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 4.15-4.01 (m, 3H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60-3.43 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.82-1.43 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 543.25 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.52%, rt: 6.07 min.
82		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.01 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.62-8.61 (d, 1H), 8.31-8.27 (d, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.89-6.79 (m, 1H), 6.48-6.44 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 3H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.43-1.41 (d, 3H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H); LCMS: m/z = 524.21 (M+H) ⁺ ; HPLC: 93.58%, rt: 6.07 min.

Пример 3. Синтез 4-акриламида-N-(3-((5-этил-1H-пиразол-3-ил)амино)фенил)бензамида (соединение 83).



Этап I: синтез трет-бутил 5-этил-3-((3-нитрофенил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилата.

В дегазированный раствор трет-бутил 3-амино-5-этил-1H-пиразол-1-карбоксилата (синтезированный аналогично промежуточному раствору 1-A) (0,5 г, 2,36 ммоль) и 1-бromo-3-нитробензола (0,571 г, 2,84 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавили Cs₂CO₃ (1,91 г, 5,92 ммоль), реакционную массу взбалтывали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем дегазировали в течение 10 мин и добавили ксантфос (0,136 г, 0,236 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,108 г, 0,118 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 4 ч при температуре 100°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали и разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделили, водный слой снова экстрагировали с помощью этилацетата (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое соединение очистили методом колоночной хроматографии с использованием силикагеля путем элюирования с помощью 15% этилацетат-гексана для получения титульного соединения (0,2 г, 35%). LCMS: m/z=333,10 (M+H)⁺.

Этап II: синтез трет-бутил 3-((3-аминофенил)амино)-5-этил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

трет-Бутил-5-этил-3-((3-нитрофенил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,2 г, 0,60 ммоль) взяли в этаноле, добавили 10% Pd/C (0,05 г) и взбалтывали реакционную массу при комнатной температуре под давлением H₂ (40 фунтов/кв. дюйм) в течение 4 ч в смесительной колбе Парра. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этанолом, фильтрат концентрировали в вакууме для получения титульного соединения. (0,13 г, 49%) LCMS: m/z=302,8 (M+H)⁺.

Этап III: синтез трет-бутил 3-((3-(4-акриламидобензамидо)фенил)амино)-5-этил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

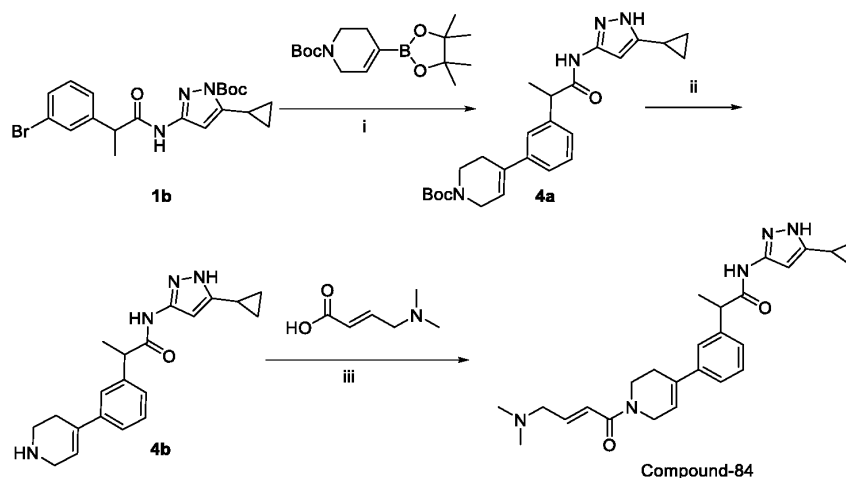
В раствор 4-акриламидобензойской кислоты (0,098 г (промежуточном соединении 11), 0,52 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили 1-[бис(диметиламино) метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (0,245 г, 0,64 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,05 ммоль), затем добавили трет-бутил 3-((3-аминофенил)амино)-5-этил-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,13 г, 0,430 ммоль). Реакционную смесь взбалтывали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. (0,13 г, 90%). LCMS: m/z=476,2 (M+H)⁺.

Этап IV: синтез 4-акриламидо-N-(3-((5-этил-1H-пиразол-3-ил)амино)фенил)бензамида.

В раствор трет-бутил-3-((3-(4-акриламидобензамидо)фенил)амино)-5-этил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,13 г, 0,33 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили ТФУ (1 мл) при температуре 0°C. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме для получения сырого соединения. Сырое соединение очистили методом колоночной хроматографии путем элюирования с помощью 10% метанола с дихлорметаном, затем очищали с помощью препаративной HPLC (способ: колонка: X-BRIDGE PREP C18 5 MICRON OBD (19 мм×150 мм), мобильная фаза: 0,01% NH₄OH: ацетонитрил) для получения титульного соединения (0,030 г, 25%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 11.5 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.93 (s, 3H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.29-6.24 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.52-2.50 (m, 2H), 1.16-1.12 (t, 3H); LCMS: m/z=376.10 (M+H)⁺; HPLC: 92.00%, rt: 3,28 мин.

Пример 4. Синтез (E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)-бут-2-эноил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пропанамида (соединение 84)



Этап I: синтез трет-бутил 4-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата.

В дегазированный раствор трет-бутил 3-(2-(3-бромфенил)пропанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,45 г, 1,03 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0,42 г, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (1 мл) добавили K₂CO₃ (0,45 г, 3,26 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение 10 мин, потом добавляли PdCl₂(dppf)·DCM (0,044 г, 0,05 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 5 ч при температуре 100°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, очищали соединение методом колоночной флэш-хроматографии путем элюирования с помощью 70% системы этилацетат-гексана для получения титульного соединения (0,3 г, 66%). LCMS: m/z=437,2 (M+H)⁺.

Этап II: синтез N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пропанамида.

ТФУ (1 мл) медленно добавляли в хорошо перемешанный раствор трет-бутил 4-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-

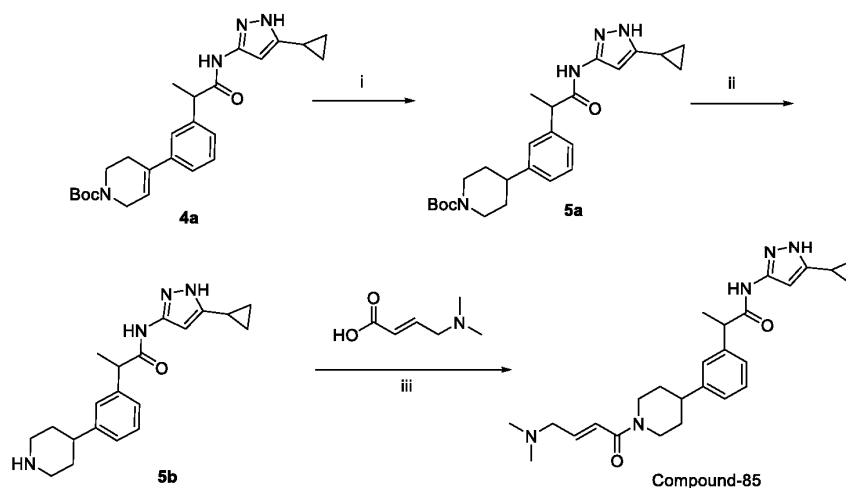
карбоксилата (0,1 г, 0,22 ммоль) в сухой ДХМ (10 мл) в атмосфере аргона при температуре 0°C. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой же температуре в течение 1 ч. После завершения реакции избыточные растворители удаляли при пониженном давлении досуха для получения титального соединения (0,13 г титального соединения в качестве соли ТФУ). LCMS: $m/z=337,1$ (M+H)⁺.

Этап III: синтез (E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-эноил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пропанамида.

В раствор (E)-4-(диметиламино)бут-2-эноевой кислоты (0,063 г, 0,37 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (0,21 г, 0,55 ммоль) при температуре 0°C, затем N,N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 1,11 ммоль), затем добавили N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)пропанамида (0,17 г, 0,37 ммоль). Реакционную массу взбалтывали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Образовавшуюся в результате реакции органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при низком давлении и затем очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: X-bridge prep C18 5u OBD (19×150 мм), мобильная фаза: водный раствор аммиака) для получения титального соединения в качестве свободного основания (0,02 г, 12%);

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 12,02 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 3H), 6,59 - 6,66 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,81-3,83 (d, 2H), 3,73-3,74 (m, 2H), 3,4 (s, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 0,87 (d, 2H), 0,6 (d, 2H). LCMS: $m/z=448,2$ (M+H)⁺; ВЭЖХ: 98,28%, при комнатной температуре: 5,92 мин.

Пример 5. Синтез (E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-эноил)пиперидин-4-ил)фенил)пропанамида (соединение 85)



Этап I: синтез трет-бутил 4-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксил.

10% Pd/C добавляли к дегазированному раствору трет-бутил 4-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,12 г, 0,28 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь гидрогенизировали при давлении 45 фунтов на квадратный дюйм в смесительной колбе Парра в течение 40 мин. Реакционную массу фильтровали через слой целита и промывали слой целита метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения титального соединения (0,11 г, 87%). LCMS: $m/z=439,1$ (M+H)⁺.

Этап II: синтез N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(пиперидин-4-ил)фенил)пропанамида.

ТФУ (1 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,25 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) в атмосфере аргона при 0°C. Полученную реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции избыток растворителей удаляли при пониженном давлении досуха для получения титального соединения (0,12 г титального соединения в виде соли TFA). LCMS: $m/z=339,25$ (M+H)⁺.

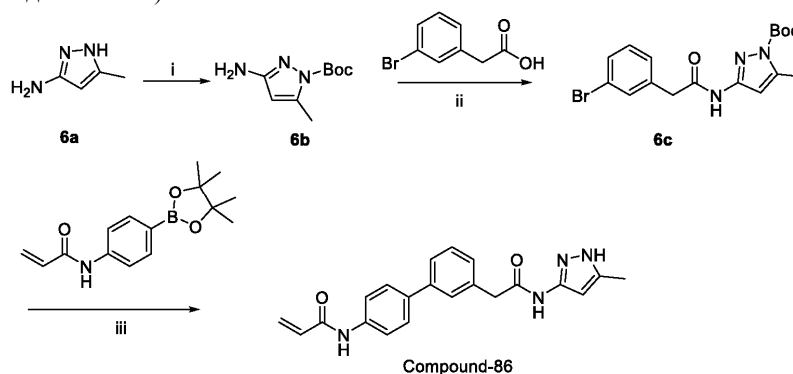
Этап III: синтез (E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-эноил)пиперидин-4-ил)фенил)пропанамида.

К раствору (E)-4-(диметиламино)бут-2-эноевой кислоты (0,063 г, 0,37 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли HATU (0,21 г, 0,55 ммоль) при 0°C, затем DIPEA (0,14 г, 1,11 ммоль), затем добавили N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(пиперидин-4-ил)фенил)пропанамида (0,17 г, 0,37 ммоль). Реакционную массу взбалтывали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной

водой и разбавляли этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной HPLC (колонка X bridge C18 (21,2×150 мм), гидроксид аммония/вода-ацетонитрил) для получения титульного соединения (0,021 г, 9,3%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 11.98 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.75-1.77 (m, 3H), 1.44-1.47 (m, 2H), 1.30 (d, 3H), 0.84 (d, 2H), 0.57 (d, 2H); LCMS: m/z=450.0 (M+H)⁺; HPLC: 98.00%, rt: 6.44 мин.

Пример 6. Синтез N-(3'-(2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида (соединение 86)



Этап I: синтез трет-бутил-3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

60% NaH (0,5 г, 20,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-метил-1H-пиразол-3-амина (2 г, 20,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли Вос ангидрид (4,5 мл, 20,6 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу разбавляли этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, осадок очищали методом хроматографии на системе Combiflash с элюированием 30% этилацетат-гексановой системы растворителей для получения титульного соединения (1,8 г, 80%) LCMS: m/z=198,0 (M+H)⁺.

Этап II: синтез трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)ацетида)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К раствору 2-(3-бромфенил)ацетатной кислоты (0,5 г, 2,32 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли EDCI (0,88 г, 0,465 ммоль) при 0°C, затем добавляли DIPEA (1,12 мл, 6,97 ммоль) и трет-бутил-3-амино-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,4 г, 2,09 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли DCM. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали элюированием 20% смесью, состоящей из этилацетат-гексана, путем хроматографии на системе Combiflash для получения титульного соединения (0,3 г, 60%) LCMS: m/z=395,9 (M+H)⁺.

Этап III: синтез N-(3'-(2-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида.

К дегазированному раствору трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)ацетида)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,2 г, 0,5 ммоль) и N-(4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламида (0,166 г, 0,6 ммоль) в ДМФ (2,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,12 г, 0,81 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение 10 мин, потом добавляли дихлоробис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,017 г, 0,025 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 5 ч при температуре 100°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной HPLC (условие: колонка Kinetex Evo, A: 0,1% муравьиной кислоты в H₂O, B: Ацетонитрил-метанол) для получения титульного соединения (0,018 г, 20%).

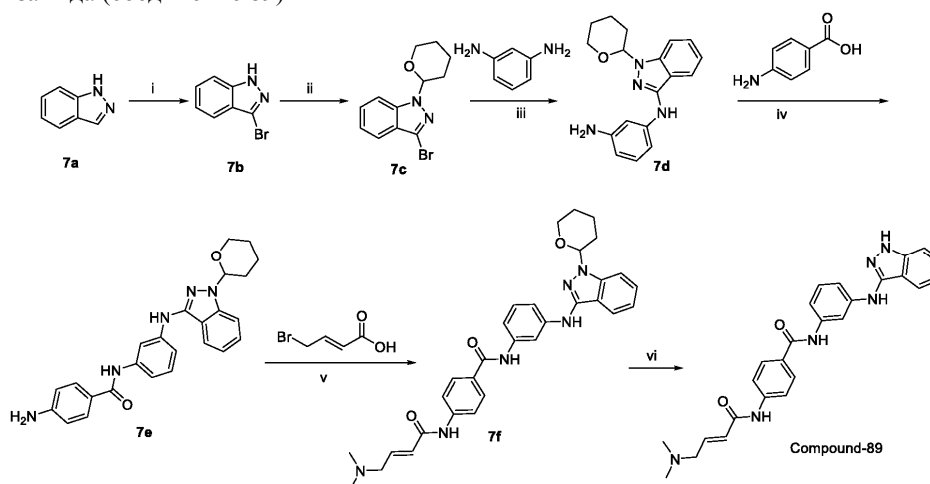
¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 11.78 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.811 (d, 2H), 7.789 (t, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.438 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); LCMS: m/z=361.1 (M+H)⁺; HPLC: 96.04%, rt: 3.39 мин.

Указанные ниже соединения, приведенные в табл. 3, получали с использованием процедуры, аналогичной процедуре в примере 6, с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, защитой, снятием защиты, растворителей и условий реакции. Характеристики соединений также представлены в табл. 3 настоящего документа.

Таблица 3

Соединение №	Структурная формула	Характеристики
87		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 11.99 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 2.5 (q, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.13 (t, 3H); LCMS: m/z = 389.20 (M+H) ⁺ ; HPLC: 95.10%, rt: 12.02 min.
88		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.76 (t, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.40-7.31(m, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.91 (d, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS: m/z = 417.1 (M+H) ⁺ ; HPLC: 97.51%, rt: 4.38 min.

Пример 7. Синтез (E)-N-(3-((1H-индазол-3-ил)амино)фенил)-4-(4-(диметиламино)-бут-2-енамидо)бензамида (соединение 89)



Этап I: синтез 3-бром-1H-индазола.

Бром (1,5 г, 9,4 ммоль) в 2М растворе NaOH (10 мл) добавляли по каплям к суспензии индазола (1,5 г, 12,7 ммоль) в 2М растворе NaOH (23 мл) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и добавляли бисульфат натрия (0,05 г), а затем 2 н. HCl. Твердый осадок отфильтровывали и промывали водой, сушили в вакууме, затем в роторном вакуумном испарителе при пониженном давлении для получения титульного соединения (2 г, 80%). LCMS: m/z=197,1 (M+H)⁺.

Этап II: синтез 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола.

3,4-дигидро-2H-пиран (0,42 г, 5 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-1H-индазола (0,5 г, 2,5 ммоль) в этилацетате (10 мл) с каталитическим количеством PTSA (0,05 г). Полученную реакционную массу перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную массу нейтрализовали водным раствором аммиака и разбавляли этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 5% этилацетат-гексан для получения титульного соединения (0,4 г, 51%) LCMS: m/z=283 (M+3).

Этап III: синтез N¹-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)бензол-1,3-диамина.

Бензол-1,3-диамин (0,02 г, 0,21 ммоль) и 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол (0,05 г, 0,17 ммоль) добавили к толуолу (15 мл) в герметичную пробирку при комнатной температуре и продували газом (аргон) в течение 5-10 мин. Затем добавляли трет-бутоксид натрия (0,032 г, 0,34 ммоль) и VI-

NAP (0,01 г, 0,017 ммоль), полученную реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 5 мин, затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,003 г, 0,003 ммоль). Очистку газообразным аргоном продолжали дополнительно 15 мин перед герметизацией реакционной пробирки. Затем реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 8 ч. После завершения реакции с TLC реакционную массу фильтровали через целит, фильтрат выпаривали, осадок очищали методом хроматографии на системе Combiflash с элюированием смесью 0-40% этилацетат-гексана для получения требуемого соединения (0,025 г, 56%); LCMS: $m/z=309,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап IV: синтез 4-амино-N-(3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)амино)фенил)бензамида.

К раствору 4-аминобензойной кислоты (0,052 г, 0,78 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли HATU (0,15 г, 0,41 ммоль) при 0°C , затем DIPEA (0,12 мл, 0,96 ммоль) и N^1 -(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)бензол-1,3-диамин (0,1 г, 0,32 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 40% этилацетат-гексана для получения титруемого соединения (0,07 г, 50%). LCMS: $m/z=428,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап V: синтез (Е)-4-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)-N-(3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)амино)фенил)бензамида.

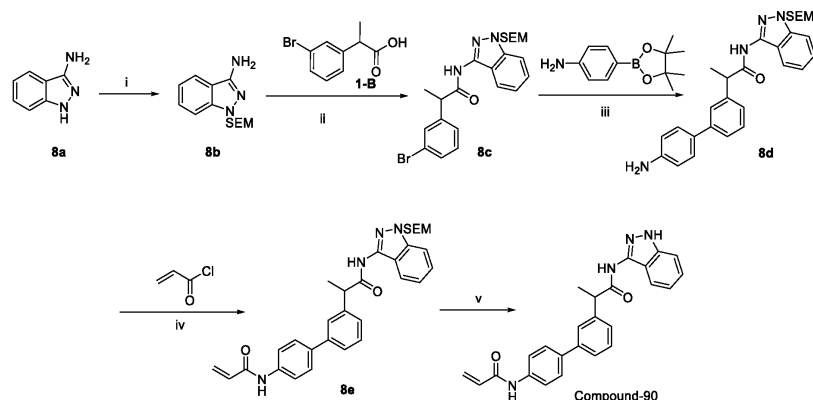
(Е)-4-бромбут-2-еновую кислоту (0,32 г, 1,99 ммоль) добавили в ДХМ (20 мл) с каталитическим количеством ДМФ затем добавили оксалилхлорид (0,27 г, 2,17 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении до получения осадка. Повторно растворяли осадок в ДХМ (2 мл) и добавляли при -5°C к смеси 4-амино-N-(3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)амино)фенил)бензамида (0,42 г, 0,99 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и DIPEA (0,7 мл, 3,96 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -5°C , после завершения реакции добавляли раствор N,N-диметиламина (2М в THF, 1,5 мл, 2,97 ммоль) и затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и разбавляли DCM. Водный слой отделяли и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали осадок колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 10% метанол-ДХМ, для получения титруемого соединения (0,12 г, 20%). LCMS: $m/z=539,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап VI: синтез (Е)-N-(3-((1Н-индазол-3-ил)амино)фенил)-4-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)бензамида.

Метанольный раствор хлороводорода (0,3 мл) добавляли к раствору (Е)-4-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)-N-(3-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)амино)фенил)бензамида (0,12 г, 0,20 ммоль) в ДХМ (4 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч, потом концентрировали реакционную массу при пониженном давлении. Осадок растворяли в ДХМ и подщелачивали раствором NaHCO_3 . Отделенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной хроматографии. TLC элюировали 10% метанолом-ДХМ и растирали в порошок полученное соединение с эфиром для получения титруемого соединения (0,012 г, 16%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400M Hz): δ 11.98 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (t, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 3.12-3.14 (m, 2H), 2.08 (s, 6H); LCMS: $m/z=455.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC: 95.93%, rt: 6.14 мин.

Пример 8. Синтез N-(3'-(1-((1Н-индазол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида (соединение 90)



Этап I: синтез 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-амина.

NaH (0,89 г, 22,3 ммоль) добавляли многократно к перемешиваемому раствору 3-аминоиндазола (2,5 г, 18,6 ммоль) в DMF при 0°C, реакционную массу перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли SEM хлорид. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили этилацетатом и ледяной водой. Этилацетатный слой отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении, очищали сырой продукт хроматографией на системе Combiflash для получения требуемого соединения (2,5 г, 50%) LCMS: $m/z=264,1$ (M+H)⁺.

Этап II: синтез 2-(3-бромфенил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)пропанамида.

К раствору 2-(3-бромфенил)пропановой кислоты (1,2 г, 5,2 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (1,1 мл, 13,1 ммоль) при 0°C с последующим добавлением одной капли DMF. Реакционную массу перемешивали в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный осадок повторно растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли к перемешиваемому раствору 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-амина (1,38 г, 5,2 ммоль) в пиридине (15 мл) и ДХМ (15 мл) при 0°C. Полученную реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли этилацетатом и водой. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, осадок очищали методом хроматографии на системе Combiflash с элюированием 20% этилацетат-гексановой системой растворителей для получения титульного соединения (1,3 г, 54%) LCMS: $m/z=474,4$ (M+H)⁺.

Этап III: синтез 2-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)пропанамида.

К дегазированному раствору 2-(3-бромфенил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)пропанамида (1,3 г, 2,7 ммоль) и N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)акриламида (0,92 г, 4,1 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,72 г, 8,3 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение 10 мин, потом добавляли PdCl₂(dppf)₂·DCM (0,11 г, 0,13 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 12 ч при 110°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 40% систему этилацетата-гексана, для получения титульного соединения (1 г, 78%) LCMS: $m/z=487,4$ (M+H)⁺.

Этап IV: синтез N-(3'-(1-оксо-1-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)амино)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида.

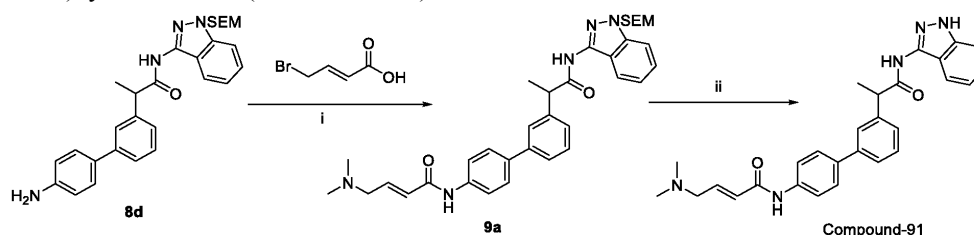
TEA (0,34 мл, 2,4 ммоль) добавляли к раствору 2-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)пропанамида (0,4 г, 0,8 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0°C. Реакционную массу перемешивали в течение 5 мин и добавляли акрилоилхлорид (0,088 г, 0,9 ммоль) в ДХМ (1 мл). Полученную реакционную массу перемешивали в течение 20 мин при 0°C, гасили реакционную массу ледяной водой и DCM. Отделенный органический слой промывали водой, затем соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении для получения титульного соединения (0,4 г сырого продукта) LCMS: $m/z=541,2$ (M+H)⁺.

Этап V: синтез N-(3'-(1-((1H-индазол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида.

TFA (5 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору N-(3'-(1-оксо-1-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)амино)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида (0,4 г, 0,7 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) в атмосфере аргона при 0°C. Полученную реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции избыток растворителей удаляли при пониженном давлении. Полученный осадок перемешивали с водным раствором NH₃ (10 мл) в течение 1 ч. Отделенное твердое вещество фильтровали и промывали эфиром и гексаном, потом дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонокка: Zorbax C18 (21,2×150 мм), мобильная фаза: ацетонитрил-вода) для получения указанного в заголовке соединения в форме свободного основания (0,04 г, 13%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.65 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (t, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.29 (t, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.42-6.49 (m, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 1.50 (d, 3H). LCMS: $m/z=411,1$ (M+H)⁺; ВЭЖХ: 98,43%, при комнатной температуре: 3,95 мин.

Пример 9. Синтез (E)-N-(3'-(1-((1H-индазол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида (соединение 91)



Этап I: синтез (E)-4-(диметиламино)-N-(3'-(1-оксо-1-((1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол-3-ил)амино)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)бут-2-енамида.

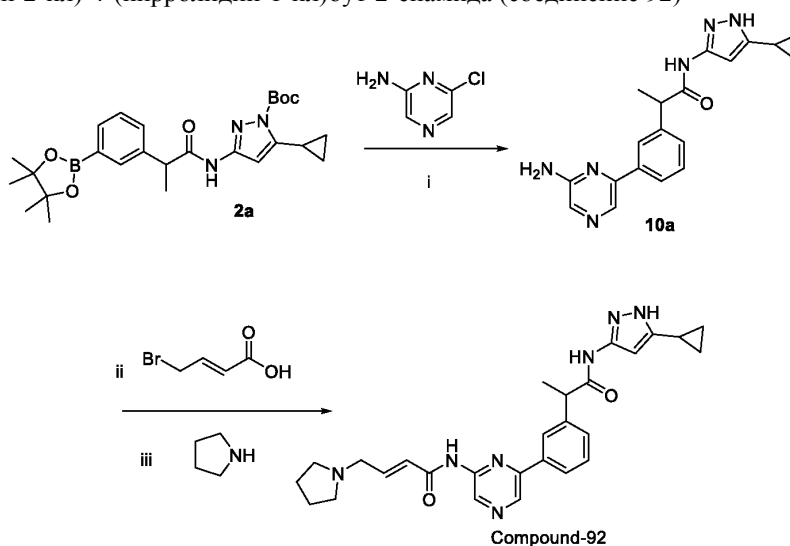
К раствору (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (0,35 г, 2,1 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (0,27 мл, 2,3 ммоль) при 0°C с последующим добавлением одной капли ДМФ, потом перемешивали реакционную массу в течение 1,5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой осадок повторно растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол-3-ил)пропанамид (0,51 г, 1 ммоль) в DIPEA (0,94 мл, 5,3 ммоль) и ацетонитриле (10 мл) при 0°C в течение 20 мин с последующим добавлением 2M N,N-диметиламина в THF (1,3 мл) при 0°C. Полученную реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли DCM и водой. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, осадок очищали методом хроматографии на системе Combiflash, используя в качестве элюента 8% систему растворителей метанол-хлороформ для получения титульного соединения (0,3 г, 48%). LCMS: m/z=598,1 (M+H)⁺.

Этап II: синтез (E)-N-(3'-(1-((1H-индазол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида.

TFA (5 мл) медленно добавляли к перемешиваемому раствору (E)-4-(диметиламино)-N-(3'-(1-оксо-1-((1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол-3-ил)амино)пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)бут-2-енамида (0,3 г, 0,5 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) в атмосфере аргона при 0°C. Полученную реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции избыток растворителей удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем препаративной HPLC (колонка: Xbridge C18 (19×150 мм), мобильная фаза: ацетат аммония-ацетонитрил-вода) для получения титульного соединения в форме свободного основания (0,01 г, 4,2%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.64 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.75 (t, 3H), 7.62-7.67 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.51 (d, 3H). LCMS: m/z=468.1 (M+H)⁺; HPLC: 90.40%, rt: 6.25 мин.

Пример 10. Синтез (E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамида (соединение 92)



Этап I: синтез 2-(3-(6-аминопиразин-2-ил)фенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пропанамид.

К дегазированному раствору трет-бутил-5-циклопропил-3-(2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,5 г, 3,11 ммоль) и 6-хлорпиразин-2-амин (0,32 г, 2,49 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,5 г, 7,69 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение

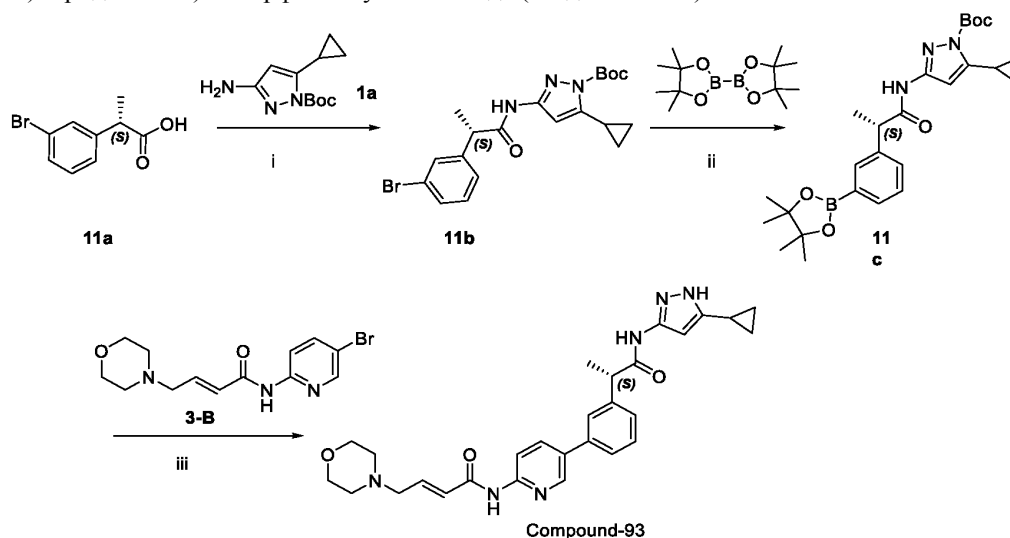
ние 10 мин, потом добавляли PdCl₂(dppf)-DCM (0,17 г, 0,218 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 12 ч при 100°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 15% этилацетат-гексан, для получения титульного соединения (1 г, 50%) LCMS: m/z=349,2 (M+H)⁺.

Этап II: синтез (E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамида.

К (E)-4-бромбут-2-еновой кислоте (промежуточное соединение 1-d, 0,227 г, 1,31 ммоль) в ДХМ (5 мл) с каталитическим количеством ДМФ добавляли оксалилхлорид (0,121 г, 0,95 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1,5 ч, концентрировали при пониженном давлении до получения осадка. Реакционную массу повторно растворяли в DCM (2 мл) и добавляли при 0°C к смеси 2-(3-(6-аминопиразин-2-ил)фенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)пропанамида (0,30 г, 0,86 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и DIPEA (0,37 мл, 2,16 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, после завершения реакции добавляли раствор пирролидина (0,086 г, 1,2 ммоль) и затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и разбавляли DCM. Водный слой отделяли и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, затем осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 10% метанол-ДХМ для получения титульного соединения (0,01g, 10%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 12.10 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.71-6.67 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.44-1.43 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.64-0.62 (m, 2H), LCMS: m/z=485.2 (M+H)⁺, HPLC: 95.04%, rt: 7.07 мин.

Пример 11. Синтез (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинбут-2-енамида (соединение 93)



Этап I: синтез трет-бутил (S)-3-(2-(3-бромфенил)пропанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

(S)-2-(3-бромфенил)пропановую кислоту (0,08 г, 0,34 ммоль) (синтез осуществляется в соответствии с WO2014/201073 A1) добавили к 2 мл ДХМ при 0°C с каталитическим количеством ДМФ, также добавили оксалилхлорид (0,42 г, 0,34 ммоль), перемешивали реакцию массу при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме и осадок растворяли в 2 мл безводного ДХМ, а потом добавляли к охлажденному раствору трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,078 г, 0,34 ммоль) в 2 мл ДХМ и ТЕА (0,086 г, 0,1 мл) при 0°C. Полученную реакцию массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, через 1 ч реакцию смесь разбавляли ДХМ, затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ с последующим промыванием соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 15% этилацетат в гексане, для получения титульного соединения (0,1 г, 53%). LCMS: m/z=436,1 (M+H)⁺.

Этап II: синтез трет-бутил(S)-5-циклопропил-3-(2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К дегазированному раствору трет-бутил (S)-3-(2-(3-бромфенил)пропанамидо)-5-циклопропил-1H-

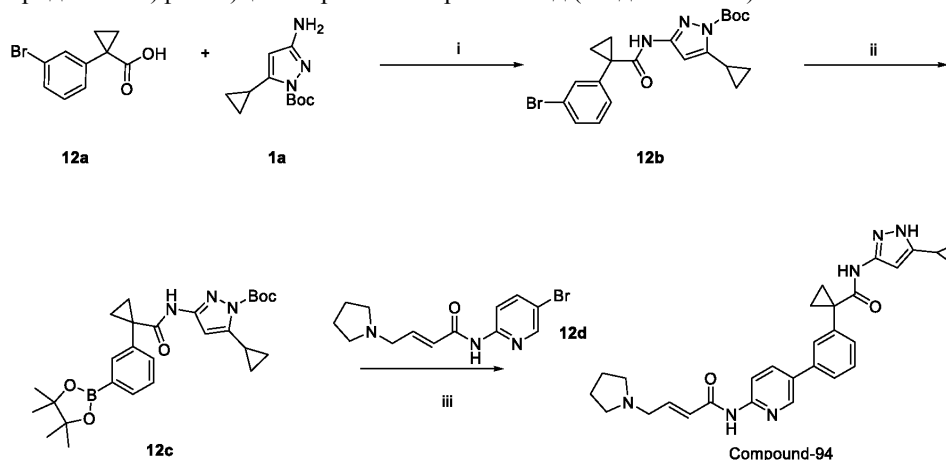
пиразол-1-карбоксилата (0,1 г, 0,23 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,087 г, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли ацетат калия (0,045 г, 0,46 ммоль). Реакционную массу оставляли перемешиваться в течение 10 мин с дегазацией при комнатной температуре и добавляли комплекс PdCl₂(dppf)-DCM (0,010 г, 0,011 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 12 ч при 100°C в запаянной трубке, охлаждали реакционную массу и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 20% этилацетат в гексане, для получения титульного соединения (0,065 г, 58%), LCMS: m/z=482,2 (M+H)⁺.

Этап III: синтез (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинбут-2-енамида.

К дегазированному раствору трет-бутил (S)-5-циклопропил-3-(2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,065 г, 0,13 ммоль) и (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-еноламида (0,044 г, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,084 г, 0,26 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин с дегазацией и добавляли комплекс PdCl₂(dppf)-DCM (0,005 г, 0,007 ммоль), потом нагревали в течение 12 ч при 100°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 10% метанол в DCM (далее очищали препаративной HPLC, колонка: GEMINI NX C18:21,2 мм ×150 мм, A:0,01% аммиак, B: ACN/MeOH) для получения титульного соединения (0,006g, 8%).

¹H NMR (CD₃OD-d₆, 400M Hz): δ 8.57-8.56 (d, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.43-6.39 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89-3.88 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.54-1.39 (d, 3H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H); LCMS: m/z=501.1 (M+H)⁺; HPLC: 96.27%, rt: 5.88 мин, хиральная HPLC: 90,84%, при комнатной температуре: 8,87 мин.

Пример 12. Синтез (E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(3-(6-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамидо)пиридин-3-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид (соединение 94)



Этап I: синтез трет-бутил-3-(1-(3-бромфенил)циклопропан-1-карбоксамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К раствору 1-(3-бромфенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (0,4 г, 1,66 ммоль) (синтез осуществляется в соответствии с EP1206446 B1 и WO2005/19161A1) в DMF (5 мл) добавляли HATU (0,94 г, 2,49 ммоль), затем DIPEA (0,86 мл, 4,98 ммоль) при 0°C, напоследок добавляли трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,37 г, 1,66 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, сырой осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с размерами частиц 100-200 мкм для получения требуемого соединения (0,4 г, 54%). LCMS: m/z=448,0 (M+H)⁺.

Этап II: синтез трет-бутил-5-циклопропил-3-(1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К дегазированному раствору трет-бутил-3-(1-(3-бромфенил)циклопропан-1-карбоксамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,2 г, 0,45 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,25 г, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли KOAc (0,13 г, 1,35 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение 10 мин аргон-

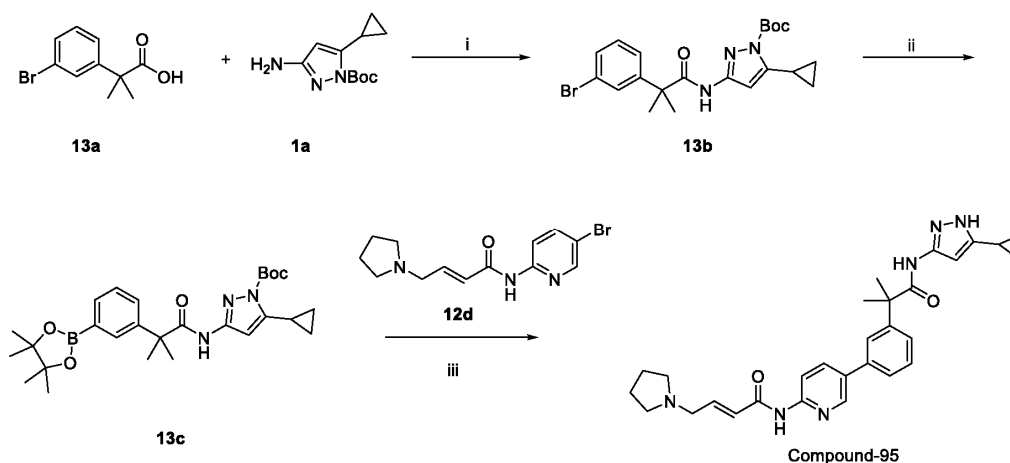
ном, потом добавляли PdCl₂(dppf)·DCM (0,036 г, 0,045 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 15 ч при 110°C в запаянной трубке. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 15% этилацетат-гексан для получения титульного соединения (0,2 г, сырого продукта) LCMS: m/z=494,2 (M+H)⁺.

Этап III: синтез (E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(3-(6-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамидо)пиридин-3-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид.

К дегазированному раствору трет-бутил-5-циклопропил-3-(1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,2 г, 0,4 ммоль) и (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамида (0,1 г, 0,33 ммоль) (синтезировали аналогично промежуточному соединению 3-B) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,26 г, 0,81 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение 10 мин аргоном, потом добавляли PdCl₂(dppf)·DCM (0,033 г, 0,04 ммоль). Затем реакционную массу нагревали в течение 15 ч при 110°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH-DCM, затем дополнительно очищали препаративной HPLC (метод: А: 0,005% TFA в воде, В: ACN-МеОН, колонка: Kinetex 5μ (150 мм × 19,0 мм) для получения титульного соединения (0,02 г, 10%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 12,01 (с, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,85 (brs, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 4H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 4H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H); LCMS: m/z=497,3 (M+H)⁺; HPLC: 93,65%, rt: 4,52 мин.

Пример 13. Синтез (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамида (соединение 95)



Этап I: синтез трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)-2-метилпропанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К раствору 2-(3-бромфенил)-2-метилпропановой кислоты (0,4 г, 1,66 ммоль) (синтез осуществляется в соответствии с US2008/194600A1) в DMF (5 мл) добавляли NATU (0,94 г, 2,49 ммоль), затем DIPEA (0,86 мл, 4,98 ммоль) при 0°C, напоследок добавляли трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,37 г, 1,66 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли этилацетатом. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, сырой осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с размерами частиц 100-200 мкм для получения требуемого соединения (0,15 г, 20%). LCMS: m/z=450,0 (M+H)⁺.

Этап II: синтез трет-бутил-5-циклопропил-3-(2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата.

К дегазированному раствору трет-бутил-3-(2-(3-бромфенил)-2-метилпропанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,15 г, 0,45 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,1 г, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли KOAc (0,1 г, 1,0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин и дополнительно дегазировали в течение 10 мин аргоном, потом добавляли PdCl₂(dppf)·DCM (0,027 г, 0,033 ммоль). Реакционную массу нагревали в течение 15 ч при 110°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали и разбавляли водой и этилацетатом. Отде-

ленный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 15% этилацетат-гексан, для получения титульного соединения (0,15 г, 92%) LCMS: $m/z=496,3$ (M+H)⁺.

Этап III: синтез (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридина-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамида.

К дегазированному раствору трет-бутил-5-циклопропил-3-(2-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,14 г, 0,28 ммоль) и (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамида (0,09 г, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,17 г, 0,56 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 10 мин, дополнительно дегазировали в течение 10 мин аргоном и добавляли PdCl₂(dppf)-DCM(0,023 г, 0,028 ммоль), затем нагревали в течение 15 ч при 110°C в запаянной трубке. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме, осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 0-5% MeOH-DCM, затем дополнительно очищали препаративной HPLC (метод: А: 0,005% TFA в воде, В: ACN-MeOH, колонка: Kinetex 5μ (150 мм×19,0 мм) для получения титульного соединения (0,004 г, 2,85%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400M Hz): δ 11.05 (s, 1H), 9.89 (brs, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.659-7.57 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.5 (s, 4H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.60 (s, 6H), 0.90-0.87 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H); LCMS: $m/z=499.3$ (M+H)⁺; HPLC: 95.03%, rt: 6.16 мин.

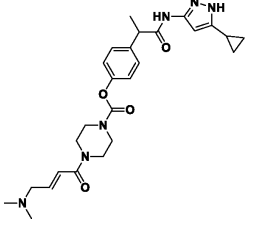
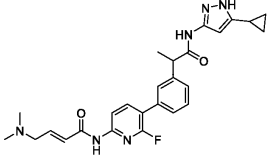
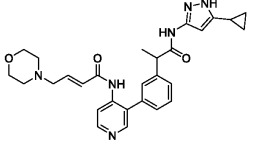
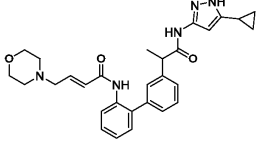
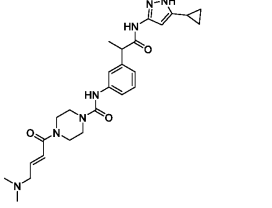
Хотя настоящее изобретение было продемонстрировано некоторыми предыдущими примерами, оно не должно ограничиваться ими; настоящее изобретение охватывает общую область, как описано выше. Различные модификации и варианты осуществления изобретения могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема. Например, соединения в нижеприведенной табл. 4, которые могут быть получены с помощью процедур, описанных в схемах/примерах выше, и аналогичных процедур с соответствующими изменениями, известными специалисту в данной области, также включены в область применения настоящего изобретения:

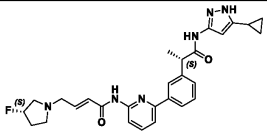
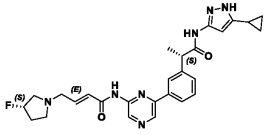
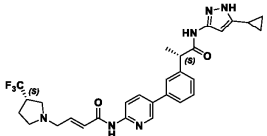
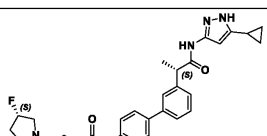
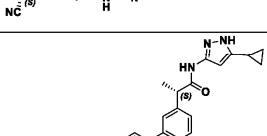
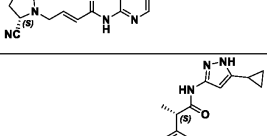
Таблица 4

Соединение №	Структурная формула
96.	
97.	
98.	
99.	
100.	

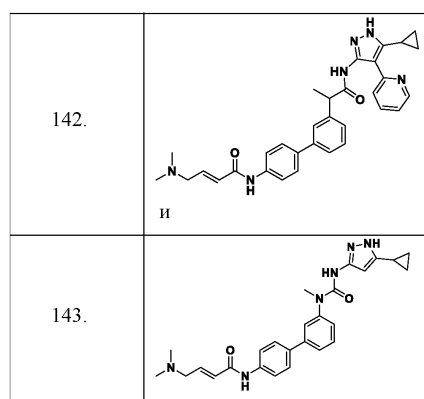
101.	
102.	
103.	
104.	
105.	
106.	
107.	
108.	
109.	
110.	

111.	
112.	
113.	
114.	
115.	
116.	
117.	
118.	
119.	
120.	
121.	

122.	
123.	
124.	
125.	
126.	

127.	
128.	
129.	
130.	
131.	
132.	

133.	
134.	
135.	
136.	
137.	
138.	
139.	
140.	
141.	



Биохимический анализ для CDK7.

Способность соединений ингибировать киназную активность CDK7 была исследована в анализе резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением с применением 5 нМ комплекса CDK7/CycH/MNAT1, полученного от корпорации Invitrogen, США. Пробные смеси были предварительно инкубированы под воздействием киназы при комнатной температуре в течение 60 мин. После инкубирования была добавлена смесь субстрата [100 нМ ультралегкого основного белка миелина (Ultra-light MBP) (Perkin Elmer, США) и 1 мМ аденозина трифосфата (АТФ) (Sigma)]. Указанная выше реакция была прекращена путем добавления 40 мМ ЭДТК через 60 мин после киназной реакции. К основному белку миелина, меченого Eu [Perkin Elmer, США], был добавлен 1 нМ антифосфо-антитела и тщательно перемешан, после чего была измерена флуоресценция при 615 нм и 665 нм [возбуждение при 340 нм]. Окончательная концентрация ДМСО в анализе составила 1%. Для определения IC_{50} (концентрации полумаксимального ингибирования) соответствующие концентрации были приготовлены с помощью последовательного разбавления на 1/3 10 мМ маточного раствора пробной смеси. Все флуоресцентные измерения были осуществлены в многоканальном счетчике Victor 3 [Perkin Elmer, США]. IC_{50} была определена путем согласования данных о зависимости между дозой и эффектом лекарственного вещества и эмпирического уравнения сигмоидальной кривой с помощью версии 5 программного обеспечения GraphPad Prism. Для выявления соединений, которые необратимо ингибируют CDK7, исследования ингибирования в зависимости от времени были осуществлены путем предварительного инкубирования соединения с помощью фермента в трех точках (20, 60 и 180 мин) и проведения анализа, описанного выше.

Соединения были подвергнуты тщательной проверке с помощью упомянутой выше процедуры анализа. % ингибирования при концентрации 10 мкМ и значения IC_{50} соединений кратко изложены в табл. 5 далее, где "+++" означает значение IC_{50} менее 0,025 мкМ, "++" означает значение IC_{50} в диапазоне от 0,025 мкМ до 0,1 мкМ и "+" означает значение IC_{50} более 0,1 мкМ.

Таблица 5

% ингибирования и значения IC_{50}

Соединение №	% ингибирования при 10 мкМ	IC_{50} (мкМ)
1	92%	++
2	69%	+
3	99%	++
4	95%	+
5	80%	+
6	0%	-
7	84%	+
8	92%	+
9	60%	+
10	99%	+++
11	75%	+

046821

12	98%	+++
13	97%	++
14	95%	+
15	93%	+++
16	95%	++
17	80%	+
18	95%	+
19	97%	++
20	100%	+++
21	89%	+
22	97%	+++
23	98%	++
24	96%	++
25	97%	++
26	96%	+++
27	98%	+++
28	96%	++
29	97%	+++
30	28%	+
31	100%	+++
32	100%	+++
33	97%	++
34	88%	+
35	86%	+
36	98%	+++
37	67%	+
38	94%	+
39	84%	+
40	100%	+++
41	90%	+
42	98%	+++
43	99%	+++
44	99%	+++
45	89%	+++
46	95%	+++
47	91%	+++
48	90%	++
49	89%	+++

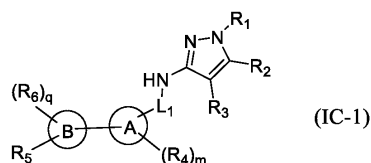
046821

50	94%	+++
51	90%	+
52	91%	+++
53	100%	+++
54	78%	+++
55	95%	+++
56	96%	+++
57	98%	+++
58	90%	+
59	99%	++
60	99%	++
61	92%	+
62	81%	+
63	98%	++
64	94%	++
65	94%	+
66	88%	+
67	79%	+
68	95%	+++
69	87%	++
70	81%	++
71	81%	+
72	98%	+++
73	91%	+
74	79%	+
75	78%	+
76	98%	+++
77	98%	++
78	100%	++
79	102%	+++
80	95%	++
81	100%	++
82	99%	++
83	62%	+
84	88%	+
85	74%	+
86	48%	-

87	89%	+
88	62%	+
89	45%	-
90	83%	+
91	84%	+
92	86%	++
93	100%	+++
94	85%	+
95	71%	+

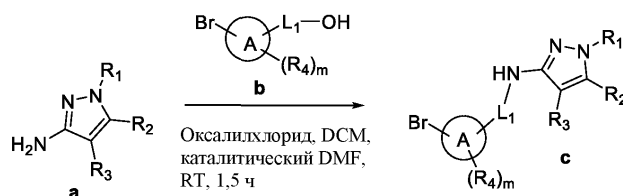
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения по формуле (IC-1)

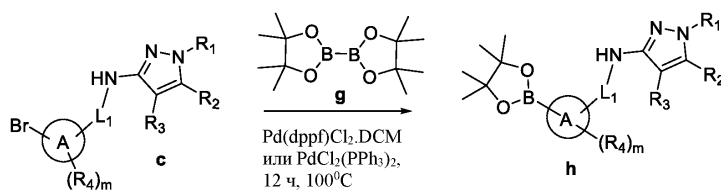


включающий этапы:

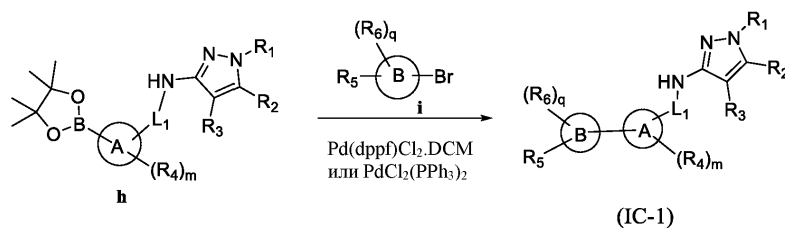
а) взаимодействие соединения по формуле (а) с соединением по формуле (б) в присутствии оксалилхлорида, дихлорметана (DCM) и каталитического диметилформамида (DMF) для получения соединения по формуле (с)



б) взаимодействие соединения по формуле (с) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии Pd(dppf)Cl₂·DCM или PdCl₂(PPh₃)₂ в подходящих условиях для получения соединения по формуле (h)

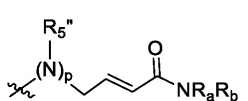
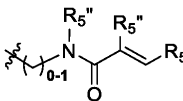
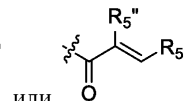


с) взаимодействие соединения по формуле (h) с соединением по формуле (i) в условиях соединения Suzuki в присутствии Pd(dppf)Cl₂·DCM или PdCl₂(PPh₃)₂ для получения соединения по формуле (IC-1)



где кольцо А представляет собой 1,3-фенилен;
кольцо В представляет собой (C₆-C₁₄)арил или 3-15-членный гетероциклоалкил или 5-14-членный гетероарил, где, по крайней мере, один из атомов кольца выбран из атомов N, O или S;
R₁ представляет собой водород;
R₂ представляет собой водород, (C₁-C₁₀)алкил или (C₃-C₇)циклоалкил;
R₃ представляет собой водород или (C₁-C₁₀)алкил;
или же R₂ вместе с R₃ и с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют 6-членное ароматическое кольцо;

R_4 в каждом случае представляет собой гало, (C_1-C_{10}) алкил или гало (C_1-C_{10}) алкил;

R_5 представляет собой  или  или ; где R_5' представляет собой водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкил или $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$; R_5'' представляет собой H или (C_1-C_{10}) алкил;

R_a и R_b каждый представляет собой водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) алкокси или (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-15-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо представляющие собой N, O или S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, (C_1-C_{10}) алкил, циано, циано (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) алкокси, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкил, $-COOH$ или $-COO-(C_1-C_{10})$ алкил;

R_6 в каждом случае представляет собой гало, (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) алкокси или гало (C_1-C_{10}) алкил;

L_1 представляет собой $*-CR_cR_d-C(O)-$ или отсутствует; при этом * обозначает точку присоединения к фенильному кольцу;

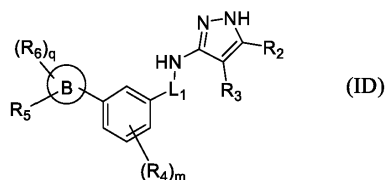
R_c и R_d независимо представляют собой водород или (C_1-C_{10}) алкил; или же R_c и R_d вместе с атомом углеродом, к которому он присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкиловое кольцо;

m имеет значение 0, 1 или 2;

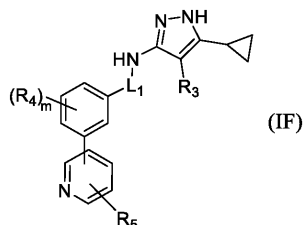
p имеет значение 1; и

q имеет значение от 0 до 3.

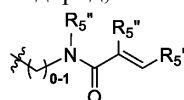
2. Способ по п.1, в котором соединение по формуле (IC-1) представляет собой соединение по формуле (ID)



3. Способ по п.1 или 2, в котором соединение по формуле (IC-1) представляет собой соединение по формуле (IF)



где R_3 представляет собой водород;

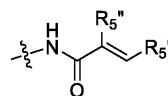
R_5 представляет собой ; где R_5' представляет собой водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкил или $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$; R_5'' представляет собой H или (C_1-C_{10}) алкил;

L_1 представляет собой $*-CR_cR_d-C(O)-$; при этом * обозначает точку присоединения к фенильному кольцу; и

m имеет значение 0.

4. Способ по п.1 или 2, в котором кольцо В является моноциклическим или бициклическим, (C_6-C_{14}) арилом или 5-14-членным гетероарилом, где, по крайней мере, один из атомов кольца выбран из атомов N, O или S.

5. Способ по п.1 или 2, в котором R_2 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил.



6. Способ по любому из пп.1-3, в котором R_5 представляет собой

7. Способ по п.6, в котором R_5' представляет собой $-(CH_2)_{1-3}-NR_aR_b$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород или (C_1-C_{10}) алкил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-15-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо представляющих собой N, O или S; при этом в качестве необязательного заместителя выступает один или более гало, (C_1-C_{10}) алкил или (C_1-C_{10}) алкокси.

8. Способ по п.7, в котором R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

необязательно замещённое 3-15-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 дополнительных гетероатома, независимо представляющих собой O, S или N.

9. Способ по п.1 или 2, в котором L_1 представляет собой $*-CR_cR_d-C(O)-$; при этом * обозначает точку присоединения к фенильному кольцу.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором соединением формулы(а) является трет-бутил 3-амино-5-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилат и в котором этап а) осуществляется путем (i) преобразования соединения формулы (b) в присутствии дихлорметана, каталитического количества диметилформамида и оксалилхлорида в соответствующий хлорид кислоты, с последующей (ii) реакцией полученного хлорида кислоты с трет-бутил 3-амино-5-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилатом в присутствии (1) пиридина или (2) комбинации дихлорметана и триэтиламина.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором этап b) осуществляется в присутствии (1) 1,4-диоксана, (2) ацетата калия и (3) $PdCl_2(dppf)DCM$ комплекса или $PdCl_2(PPh_3)_2$.

12. Способ по любому из пп.1-10, в котором соединением формулы (i) является (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид, и в котором этап с) осуществляется в присутствии (1) 1,4-диоксана, (2) воды, (3) Cs_2CO_3 и (4) $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ комплекса или $PdCl_2(PPh_3)_2$.

13. Способ по любому из пп.1-9, в котором соединение по формуле (IC-1) представляет собой соединение, выбранное из:

Соединение №	Наименование согласно классификации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC)
10	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
11	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид (изомер-1 соединения-10);
12	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид (изомер-2 соединения-10);
13	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
14	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
15	(E)-N-(3'-(1-((5-циклобутил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-

	[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
16	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
17	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
18	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
19	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
20	N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
21	N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид(изомер-1 соединения-20);
22	N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид (изомер-2 соединения-20);
23	N-(5'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2',3-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
24	N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)акриламид;
25	2-(4'-акриламидо-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метилбутанамид;
26	2-(3-(5-акриламидопиридин-2-ил)фенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бутанамид;
27	2-(4'-акриламидо-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бутанамид;
28	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
29	(E)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)индолин-5-ил)фенил)пропанамид;
30	N-(3'-(1-((5-циклопропил-4-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

31	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
32	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-енамид;
33	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
34	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
35	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
36	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
37	(E)-4-((6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)амино)-N,N-диметилбут-2-енамид;
38	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-2-фторпиридин-3-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
39	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
40	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
41	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-метоксибут-2-енамид;
42	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
43	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
44	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
45	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;

46	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
47	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-46);
48	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-2 соединения-46);
49	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид
50	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-49);
51	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-2 соединения-49);
52	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
53	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-52);
54	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-2 соединения-52);
55	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диэтиламино)бут-2-енамид;
56	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
57	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(3-фторпиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
58	(E)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-

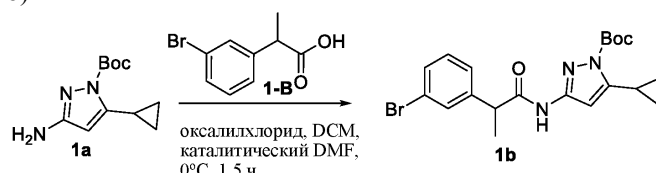
	ил)фенил)-2-фторпиридин-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
59	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-6-фторпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
60	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
61	(Е)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
62	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(метокси(метил)амино)бут-2-енамид;
63	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
64	(Е)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-2-фторпиридин-3-ил)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
65	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
66	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
67	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3,5-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
68	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бут-2-енамид;
69	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(1Н-имидазол-1-ил)бут-2-енамид;
70	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
71	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид (Изомер-1 соединения-70);
72	(Е)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-

	енамид (Изомер-2 соединения-70);
73	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
74	N-((5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)метил)акриламид;
75	N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
76	2-(3-(1-акрилолиндолин-5-ил)фенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)пропанамид;
77	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-((2S,4S)-4-фтор-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
78	(E)-4-(3-цианопирролидин-1-ил)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
79	N-(6-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиазин-2-ил)акриламид;
80	(E)-N-(3'-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-енамид;
81	метил ((E)-4-((5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)амино)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-L-пролинат;
82	(E)-4-((S)-2-(цианометил)пирролидин-1-ил)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
87	N-(3'-(1-((5-этил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
88	N-(3'-(1-((5-(трет-бутил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
93	(S,E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
94	(E)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-(3-(6-(4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамидо)пиридин-3-ил)фенил)циклопропан-1-карбоксамид;
95	(E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;

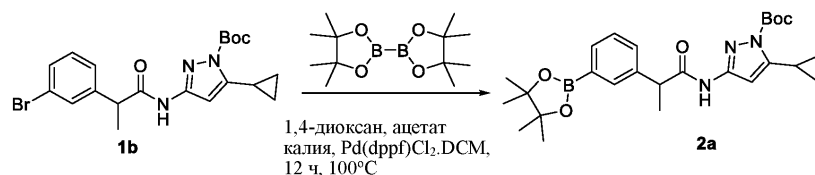
или его стереоизомер.

14. Способ получения рацемической смеси (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида, включающий:

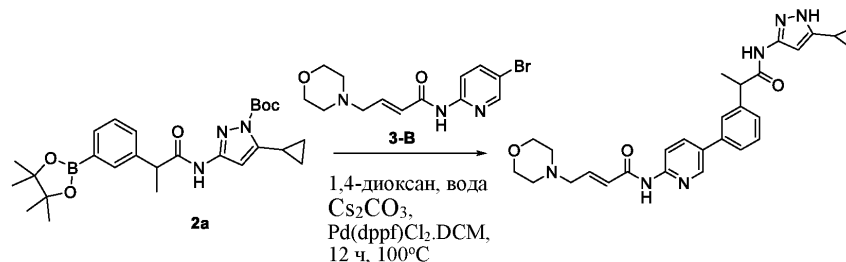
а) взаимодействие соединения по формуле (1а) с соединением по формуле (1-В) в присутствии оксалилхлорида, дихлорметана (DCM) и каталитического диметилформамида (DMF) с образованием соединения по формуле (1б)



б) взаимодействие соединения по формуле (1б) с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии 1,4-диоксана, ацетата калия и Pd(dppf)Cl₂·DCM комплекса для получения соединения по формуле (2а)



и
с) взаимодействие соединения по формуле (2a) с соединением по формуле (3-B) в присутствии 1,4-диоксана, воды, Cs₂CO₃ и Pd(dppf)Cl₂·DCM комплекса для получения (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид

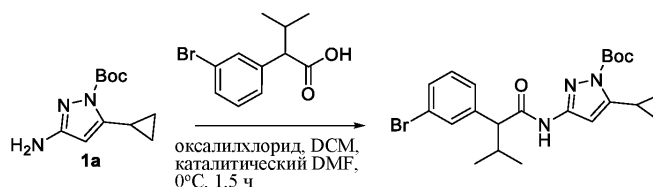


15. Способ по п.14, дополнительно включающий выделение (S)-энантиомера (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида.

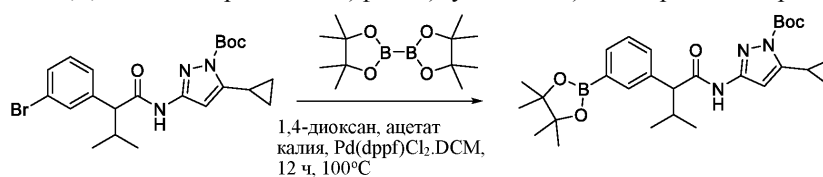
16. Способ по п.14, дополнительно включающий выделение (R)-энантиомера (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида.

17. Способ получения рацемической смеси (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида, включающий:

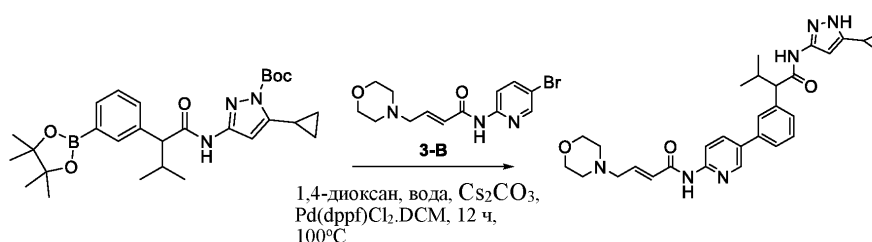
а) взаимодействие соединения по формуле (1a) с 2-(3-бромфенил)-3-метилбутановой кислотой в присутствии оксалилхлорида, дихлорметана (DCM) и каталитического диметилформамида (DMF) с образованием трет-бутил 3-(2-(3-бромфенил)-3-метилбутанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилат



б) взаимодействие трет-бутил 3-(2-(3-бромфенил)-3-метилбутанамидо)-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата с 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии 1,4-диоксана, ацетата калия и Pd(dppf)Cl₂·DCM комплекса для получения трет-бутил 5-циклопропил-3-(3-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата



и
с) взаимодействие трет-бутил 5-циклопропил-3-(3-метил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бутанамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата с соединением по формуле (3-B) в присутствии 1,4-диоксана, воды, Cs₂CO₃ и Pd(dppf)Cl₂·DCM комплекса для получения (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида



18. Способ по п.17, дополнительно включающий выделение (S)-энантиомера (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида.

19. Способ по п.17, дополнительно включающий выделение (R)-энантиомера (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида.

