

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090052 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.22(22) Дата подачи заявки
2018.06.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/417* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 239/12 (2006.01)
C07D 239/14 (2006.01)

(54) СОДЕРЖАЩИЕ ИМИДАЗОЛ ИНГИБИТОРЫ ALK2 КИНАЗЫ

(31) 62/520,150

(32) 2017.06.15

(33) US

(86) PCT/US2018/037503

(87) WO 2018/232094 2018.12.20

(71) Заявитель:
БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

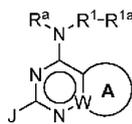
(72) Изобретатель:

Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,
Кумар В. Сатиш, Чжан Вэйхэ, Лу Пэн-
Чэн, Раман Кришнан (US)

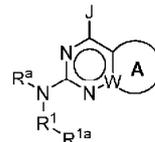
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

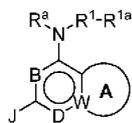
(57) Раскрыты соединения формул (I), (II), (III) и (IV) и их фармацевтически приемлемые соли. Соединения являются ингибиторами ALK2 киназы. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формул (I), (II), (III) или (IV) или их фармацевтически приемлемые соли, и способы, включающие применение соединений или их фармацевтически приемлемых солей и композиций для лечения и предупреждения различных заболеваний или патологических состояний, таких как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия.



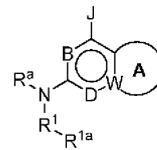
(I)



(II)



(III)



(IV)

A1

202090052

202090052

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560691EA/081

СОДЕРЖАЩИЕ ИМИДАЗОЛ ИНГИБИТОРЫ ALK2 КИНАЗЫ

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

По настоящей заявке испрашивается преимущество приоритета по предварительной заявке U.S. № 62/520150, поданной 15 июня 2017 г.

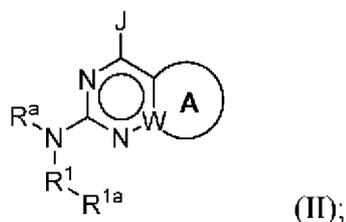
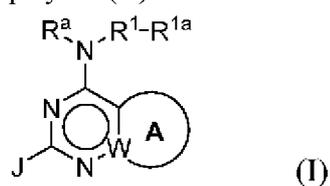
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Однонаправленная мутация (R206H) в киназном домене одного (ACVR1/ALK2) из четырех рецепторов костного морфогенетического белка человека (BMP) была связана с катастрофическим нарушением вторичного (гетеротопного) остеогенеза. В результате этой мутации все дети с признаками классической прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (FOP) в конечном счете включаются во второй гетеротопный скелет и их передвижение блокируются им. Это нарушение давно было связано с нарушением регуляции передачи сигнала BMP в мягких тканях (скелетные мышцы, сухожилия, связки, соединительнотканная оболочка), которые преобразовывались в ленточные структуры, листы и пластинки гетеротопной кости посредством процесса хрящобразования. В дополнение к обычной мутации R206H, связанной с классической формой FOP, другие нарушающие регуляцию мутации выявлены в ACVR1/ALK2, что приводит к атипичным и вариантным формам FOP. Кроме того, показано, что соединения, эффективные для регуляции передачи сигналов BMP вследствие их способности ингибировать ALK2, также ингибируют киназы с помощью множественных путей передачи сигналов.

Таким образом, сохраняется необходимость в соединениях, которые ингибируют ALK2 киназу, которые применимы для различных случаев в терапии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых объектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (II):



или его фармацевтически приемлемой соли;
в которой:

A означает необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, частично ненасыщенное циклоалкильное кольцо или частично ненасыщенное

гетероциклоалкильное кольцо;

W означает C или N;

R^a означает H или алкил;

R^1 означает гетероарилен;

R^{1a} означает H или необязательно замещенный $-C(O)$ алкил, $-C(O)O$ (алкил), $-C(O)$ (гетероциклил), $-C(O)$ (арил), $-C(O)$ (гетероарил), $-C(O)NR^xR^y$, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J означает H, галоген, $-OR^2$, $-NR^2R^3$, $-C(O)NR^2R^3$, $-C(O)O$ (алкил), $-C(O)OH$, арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a} ;

R^2 означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил;

R^3 означает H или алкил; или

R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} ;

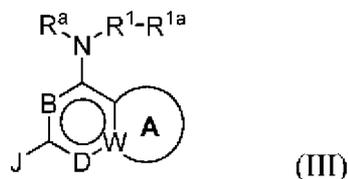
R^{2a} в каждом случае независимо означает галоген, гидроксигруппу, $-C(O)H$, оксогруппу, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NH(R^5)$, или необязательно замещенный алкил, алкоксил, гидроксиалкил, гетероарил, арил или $-N(алкил)_2$;

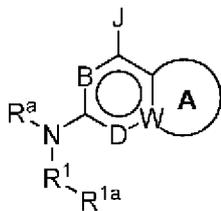
или любые два геминальных или вицинальных R^{2a} , взятые вместе, могут образовать спирановое или конденсированное циклоалкильное кольцо;

R^5 в каждом случае независимо означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, арил, гетероарилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, или (гетероциклоалкил)алкил; и

R^x и R^y каждый независимо означает H, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил.

В других объектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (III) или формулы (IV):





(IV)

или его фармацевтически приемлемой соли;

в которой:

A означает необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, частично ненасыщенное циклоалкильное кольцо или частично ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

W означает C или N;

B означает CH или N;

D означает CH или N;

при условии, что, если B означает CH, то D означает N; или, если D означает CH, то B означает N;

R^a означает H или алкил;

R¹ означает гетероарилен;

R^{1a} означает H или необязательно замещенный -C(O)алкил, -C(O)арил, -C(O)гетероарил, -C(O)O(алкил), -C(O)(гетероцикл), -C(O)NR^xR^y, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J означает H, галоген, -OR², -NR²R³, -C(O)NR²R³, -C(O)O(алкил), -C(O)OH, арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R² означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксилалкил;

R³ означает H или алкил; или

R² и R³, взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a};

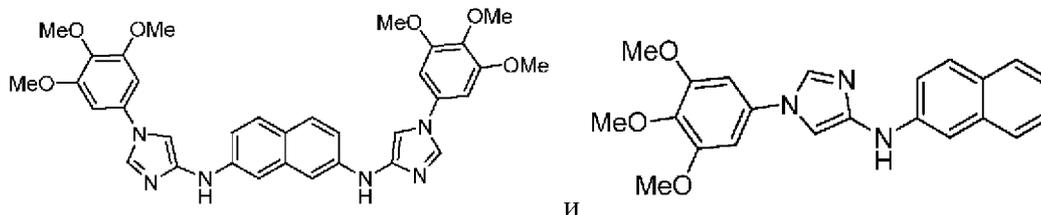
R^{2a} в каждом случае независимо означает галоген, гидроксигруппу, -C(O)H, оксогруппу, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NH(R⁵), или необязательно замещенный алкил, алкоксил, гидроксилалкил, гетероарил, арил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, или -N(алкил)₂;

или любые два геминальных или вицинальных R^{2a}, взятые вместе, могут образовать спирановое или конденсированное циклоалкильное кольцо;

R⁵ в каждом случае независимо означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, арил, гетероарилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, или (гетероциклоалкил)алкил; и

R^x и R^y каждый независимо означает H, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил.

В других объектах настоящее изобретение относится к соединению, или его фармацевтически приемлемой соли, выбранному из группы, включающей:



В некоторых объектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

В некоторых объектах настоящее изобретение относится к способам ингибирования ALK2 киназы, включающим введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающим введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В других объектах настоящее изобретение относится к способам лечения рака, включающим введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления раком является глиома.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II), (III) и (IV) и их фармацевтически приемлемым солям, которые применимы для ингибирования ALK2 киназы и применимы для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, для которого полезно ингибирование ALK2 киназы. Например, раскрытые ингибиторы ALK2 киназы применимы в терапевтических способах и композициях, пригодных для применения для лечения рака или прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии.

Определения

Указание на термин в единственном числе в настоящем изобретении означает указание на один или больше, чем на один (т.е. на по меньшей мере один) термин. Например, "элемент" означает один элемент или больше, чем один элемент.

Термин "гетероатом" является принятым в данной области техники и означает атом

любого элемента кроме углерода или водорода. Иллюстративные гетероатомы включают бор, азот, кислород, фосфор, серу и селен и альтернативно кислород, азот или серу.

Термин "алкил" при использовании в настоящем изобретении является технико-юридическим термином и означает насыщенные алифатические группы, включая обладающие линейной цепью алкильные группы, обладающие разветвленной цепью алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В некоторых вариантах осуществления обладающий линейной цепью или обладающий разветвленной цепью алкил включает примерно 30 или меньше количество атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₃₀ для линейной цепи, C₃-C₃₀ для разветвленной цепи) и альтернативно, примерно 20 или меньше количество, или 10 или меньше количество. В некоторых вариантах осуществления термин "алкил" означает C₁-C₁₀ алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления термин "алкил" означает C₁-C₆ алкильную группу, например, обладающую линейной цепью C₁-C₆ алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления термин "алкил" означает обладающую разветвленной цепью C₃-C₁₂ алкильную группу. В некоторых вариантах осуществления термин "алкил" означает обладающую разветвленной цепью C₃-C₈ алкильную группу. Типичные примеры алкила включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин "циклоалкил" означает моно- или бициклические или мостиковые насыщенные карбоциклические кольца, каждое из которых содержит от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы содержат 5-12 атомов углерода в своей кольцевой структуре и могут содержать 6-10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно, если циклоалкил представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, который представляет собой моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы включают мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, где два несоседних атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком, содержащим от 1 до 3 дополнительных атомов углерода (т. е. мостиковую группу вида -(CH₂)_w-, где w равно 1, 2 или 3). Типичные примеры бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются только ими, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, сконденсированное фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил связан с исходным

молекулярным фрагментом через любой атом углерода, содержащийся моноциклическом циклоалкильном кольце. Циклоалкильные группы являются необязательно замещенными. В некоторых вариантах осуществления конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, сконденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членный моноциклический циклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический циклоалкенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл, или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, где конденсированный бициклический циклоалкил является необязательно замещенным.

Термин "(циклоалкил)алкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, замещенную одной или большим количеством циклоалкильных групп. Примером (циклоалкил)алкила является циклогексилметильная группа.

Термин "гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает радикал неароматической кольцевой системы, включая, но не ограничиваясь только ими, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать одну или большее количество кратных связей, для исключения сомнения следует отметить, что ненасыщенность не приводит к ароматической кольцевой системе, и они содержат от 3 до 12 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. Для упрощения, которое не следует рассматривать, как ограничение объема настоящего изобретения, ниже приведены примеры гетероциклических колец: азиридины, азирины, оксирины, тиририны, тирилены, диоксирины, диазирины, диазепаны, 1,3-диоксаны, 1,3-диоксоланы, 1,3-дитиоланы, 1,3-дитианы, имидазолидины, изотиазолидины, изотиазолины, изоксазолины, изоксазолидины, азетины, оксетаны, оксетины, тииетины, тииетины, диазетидины, диоксетаны, диоксетены, дитиетины, дитиетины, диоксаланы, оксазолины, тиазолины, триазины, изотиазолины, изоксазолины, азепины, азетидины, морфолины, оксадиазолины, оксадиазолидины, оксазолины, оксазолидины, оксопиперидины, оксопирролидины, пиперазины, пиперидины, пиранины, пиразолины, пиразолидины, пирролины, пирролидины, хинуклидины, тиоморфолины, тетрагидропиранины, тетрагидрофураны, тетрагидротииены, тиadiaзолины, тиadiaзолидины, тиазолины, тиазолидины, тиоморфолины, 1,1-диоксидотиоморфолин (тиоморфолин сульфон), тиопиранины и тритианы. Гетероциклоалкильная группа является необязательно замещенной одним или большим количеством заместителей, описанных ниже.

Термин "(гетероциклоалкил)алкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, замещенную одной или большим количеством гетероциклоалкильных (т. е. гетероциклических) групп.

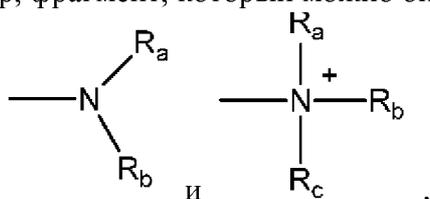
Термин "алкенил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающий линейной или разветвленной цепью углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную

двойную связь, образовавшуюся путем удаления двух атомов водорода. Типичные примеры алкенил включают, но не ограничиваются только ими, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил. Кратная связь (связи) алкенильной группы могут находиться в любой части фрагмента и могут обладать (Z)- или (E)-конфигурацией относительно двойной связи (связей).

Термин "алкинил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающий линейной или разветвленной цепью углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Типичные примеры алкинила включают, но не ограничиваются только ими, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

Термин "алкилен" является принятым в данной области техники и при использовании в настоящем изобретении означает дирадикал, полученный путем удаления двух атомов водорода алкильной группы, определенной выше. В одном варианте осуществления алкилен означает дизамещенный алкан, т. е. алкан, замещенный в двух положениях заместителями, такими как галоген, азидная группа, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксигруппа, алкоксил, аминогруппа, нитрогруппа, сульфгидрил, иминогруппа, амидная группа, фосфонатная группа, фосфинатная группа, карбонил, карбоксигруппа, силил, простая эфирная группа, алкилтиогруппа, сульфонил, сульфонамидная группа, кетогруппа, альдегидная группа, сложная эфирная группа, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), цианогруппа и т. п. Таким образом, в одном варианте осуществления "замещенный алкил" представляет собой "алкилен".

Термин "аминогруппа" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает незамещенные и замещенные амины, например, фрагмент, который можно описать общими формулами:



где R_a , R_b и R_c каждый независимо означает водород, алкил, алкенил, $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$, или R_a и R_b , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре; R_d означает арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или полициклил; и x равно нулю или означает целое число в диапазоне от 1 до 8. В некоторых вариантах осуществления только один из R_a или R_b может означать карбонильную группу, например, R_a , R_b и вместе с атомом азота не образуют имид. В других вариантах осуществления R_a и R_b (и необязательно R_c) каждый независимо означает водород, алкил, алкенил, или $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}_d$. В некоторых вариантах осуществления термин "аминогруппа" означает $-\text{NH}_2$.

В некоторых вариантах осуществления термин "алкиламиногруппа" означает -NH(алкил).

В некоторых вариантах осуществления термин "диалкиламиногруппа" означает -N(алкил)₂.

Термин "амидная группа" при использовании в настоящем изобретении означает -NHC(=O)-, где амидная группа связана с исходным молекулярным фрагментом через азот. Примеры амидной группы включают алкиламидную группу, такую как CH₃C(=O)N(H)- и CH₃CH₂C(=O)N(H)-.

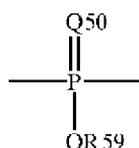
Термин "ацил" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает любую группу или радикал вида RCO-, где R означает любую органическую группу, например, алкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил. Типичные ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

Термин "аминоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, замещенную одной или больше, чем одной аминогруппой. В одном варианте осуществления термин "аминоалкил" означает аминотетильную группу.

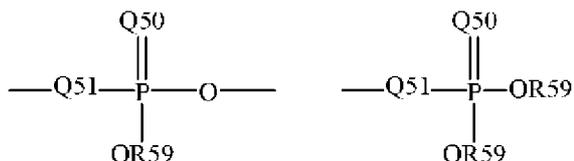
Термин "аминоацил" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает ацильную группу, замещенную одной или большим количеством аминогрупп.

Термин "амиотионил" при использовании в настоящем изобретении означает аналог аминоацила, в котором O в RC(O)- замещен серой, следовательно находится в форме RC(S)-.

Термин "фосфорил" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении в общем виде может быть представлен формулой:



где Q50 означает S или O и R59 означает водород, низший алкил или арил, например, -P(O)(OMe)- или -P(O)(OH)₂. При использовании для замещения, например, алкила, фосфорильная группа фосфорилалкила может быть представлен общими формулами:



где Q50 и R59 все независимо определены выше и Q51 означает O, S или N; например, -O-P(O)(OH)OMe или -NH-P(O)(OH)₂. Если Q50 означает S, то фосфорильный фрагмент представляет собой "фосфоротиоат."

Термин "аминофосфорил" при использовании в настоящем изобретении означает

фосфорильную группу, замещенную по меньшей мере одной аминогруппой, определенной в настоящем изобретении; например, $-P(O)(OH)NMe_2$.

Термин "азид" или "азидная группа" при использовании в настоящем изобретении означает группу $-N_3$.

Термин "карбонил" при использовании в настоящем изобретении означает $-C(=O)-$.

Термин "тиокарбонил" при использовании в настоящем изобретении означает $-C(=S)-$.

Термин "алкилфосфорил" при использовании в настоящем изобретении означает фосфорильную группу, замещенную по меньшей мере одной алкильной группой, определенной в настоящем изобретении; например, $-P(O)(OH)Me$.

Термин "алкилтиогруппа" при использовании в настоящем изобретении означает алкил-S-. Термин "(алкилтио)алкил" означает алкильную группу, замещенную алкилтиогруппой.

Термин "карбоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу $-CO_2H$.

Термин "арил" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении включает моноциклические, бициклические и полициклические ароматические углеводородные группы, например, бензол, нафталин, антрацен и пирен. Обычно арильная группа содержит 6-10 кольцевых атомов углерода (т. е. (C_6-C_{10}) арил). The ароматическое кольцо может быть замещено в одном или большем количестве положений кольца одним или большим количеством заместителей, таких как галоген, азидная группа, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксигруппа, алкоксил, аминогруппа, нитрогруппа, сульфгидрил, иминогруппа, амидная группа, фосфонатная группа, фосфинатная группа, карбонил, карбоксигруппа, силил, простая эфирная группа, алкилтиогруппа, сульфонил, сульфонамидная группа, кетогруппа, альдегидная группа, сложная эфирная группа, гетероцикл, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), цианогруппа и т. п. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или большее количество циклических колец, в которых два или большее количество атомов углерода являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), где по меньшей мере одно из колец, например, представляет собой ароматический углеводород другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. В некоторых вариантах осуществления термин "арил" означает фенильную группу.

Термин "арилен" означает дирадикал, полученный путем удаления двух атомов водорода арильной группы, определенной выше. В некоторых вариантах осуществления арилен означает дизамещенный арен, т. е. арен, замещенный в двух положениях заместителями, такими как галоген, азидная группа, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксигруппа, алкоксил, аминогруппа, нитрогруппа, сульфгидрил,

иминогруппа, амидная группа, фосфонатная группа, фосфинатная группа, карбонил, карбоксигруппа, силил, простая эфирная группа, алкилтиогруппа, сульфонил, сульфонамидная группа, кетогруппа, альдегидная группа, сложная эфирная группа, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), цианогруппа и т. п. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления "замещенный арил" представляет собой "арилен".

Термин "гетероарил" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает моноциклическую, бициклическую и полициклическую ароматическую группу, содержащую всего от 3 до 12 атомов, включая один или большее количество гетероатомов, таких как азот, кислород или сера в кольцевой структуре. Типичные гетероарильные группы включают азаиндолил, бензо(b)тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил, триазолил или тропанил и т. п. "Гетероарил" может быть замещен в одном или большем количестве положений кольца одним или большим количеством заместителей, таких как галоген, азидная группа, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксигруппа, алкоксил, аминогруппа, нитрогруппа, сульфгидрил, иминогруппа, амидная группа, фосфонатная группа, фосфинатная группа, карбонил, карбоксигруппа, силил, простая эфирная группа, алкилтиогруппа, сульфонил, сульфонамидная группа, кетогруппа, альдегидная группа, сложная эфирная группа, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), цианогруппа и т. п. Термин "гетероарил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или большее количество циклических колец, в которых два или большее количество атомов углерода являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), где по меньшей мере одно из колец является ароматической группой, содержащей один или большее количество гетероатомов в кольцевой структуре например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы.

Термин "гетероарилен" означает дирадикал, полученный путем удаления двух атомов водорода гетероарильной группы, определенной выше. В некоторых вариантах осуществления гетероарилен означает дизамещенный гетероарен, т. е. гетероарен, замещенный в двух положениях заместителями, такими как галоген, азидная группа, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксигруппа, алкоксил, аминогруппа, нитрогруппа, сульфгидрил, иминогруппа, амидная группа, фосфонатная группа, фосфинатная группа, карбонил, карбоксигруппа, силил, простая эфирная группа,

алкилтиогруппа, сульфонил, сульфонамидная группа, кетогруппа, альдегидная группа, сложная эфирная группа, гетероцикл, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), цианогруппа и т. п. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления "замещенный гетероарил" представляет собой "гетероарилен".

Термин "арилалкил" или "арилалкил" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, замещенную арильной группой, где фрагмент связан с исходной молекулой через алкильную группу.

Термин "гетероарилалкил" или "гетероарилалкил" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, замещенную гетероарильной группой, связанной с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода, содержащийся в алкильной группе.

Термин "алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через атом кислорода. Типичные примеры алкоксигруппы включают, но не ограничиваются только ими, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, 2-пропоксигруппу, бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, пентилоксигруппу и гексиллоксигруппу.

Термин "алкоксиалкил" означает алкильную группу, замещенную алкоксигруппой.

Термин "алкоксикарбонил" означает алкоксигруппу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через карбонильную группу, представляющую собой $-C(=O)-$, определенную в настоящем изобретении. Типичные примеры алкоксикарбонила включают, но не ограничиваются только ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Термин "алкилкарбонил" при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через карбонильную группу, определенную в настоящем изобретении. Типичные примеры алкилкарбонила включают, но не ограничиваются только ими, ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил.

Термин "арилкарбонил" при использовании в настоящем изобретении означает арильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через карбонильную группу, определенную в настоящем изобретении. Типичные примеры арилкарбонила включают, но не ограничиваются только ими, бензоил- и (2-пиридинил)карбонил.

Термин "алкилкарбониллоксигруппа" и "арилкарбониллоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через атом кислорода. Типичные примеры алкилкарбониллоксигруппы включают, но не ограничиваются только ими,

ацетилоксигруппу, этилкарбонилоксигруппу и трет-бутилкарбонилоксигруппу. Типичные примеры арилкарбонилоксигруппы включают, но не ограничиваются только ими фенилкарбонилоксигруппу.

Термин "алкеноксигруппа" или "алкеноксил" означает алкенильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через атом кислорода. Типичные примеры алкеноксила включают, но не ограничиваются только ими, 2-пропен-1-оксил (т. е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$) и винилоксигруппу (т. е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$).

Термин "арилоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает арильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через атом кислорода.

Термин "гетероарилоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает гетероарильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через атом кислорода.

Термин "карбоциклил" при использовании в настоящем изобретении означает моноциклический или мультициклический (например, бициклический, трициклический и т. п.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который является полностью насыщенным или содержит одну или большее количество кратных связей, для исключения сомнений следует отметить, что ненасыщенность не приводит к ароматической кольцевой системе (например, фенилу). Примеры карбоциклильных групп включают 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3-циклогексил, 1-циклогексенил и 2-циклопентенилметил.

Термин "цианогруппа" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает $-\text{CN}$.

Термин "галоген" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, или $-\text{I}$.

Термин "галогеналкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкильную группу, определенную в настоящем изобретении, где некоторые или все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин "гидроксигруппа" является технико-юридическим термином и при использовании в настоящем изобретении означает $-\text{OH}$.

Термин "гидроксиалкил" при использовании в настоящем изобретении означает по меньшей мере одну гидроксигруппу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через алкильную группу, определенную в настоящем изобретении. Типичные примеры гидроксиалкила включают, но не ограничиваются только ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и 2-этил-4-гидроксигептил.

Термин "силил" при использовании в настоящем изобретении включает гидрокарбильные производные силильной ($\text{H}_3\text{Si}-$) группы (т. е. $(\text{гидрокарбил})_3\text{Si}-$), где гидрокарбильные группы являются одновалентными группами, образованными путем

удаления атома водорода из углеводорода, например, этил, фенил. Гидрокарбильные группы могут быть комбинациями разных групп, порядок которых может меняться, с образованием целого ряда силильных групп, таких как триметилсилил (TMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутидиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

Термин "силилоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает силильную группу, определенную в настоящем изобретении, связанную с исходным молекулярным фрагментом через атом кислорода.

Некоторые соединения, содержащиеся в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут быть оптически активными. Настоящее изобретение включает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, входящие в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут содержаться в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

Если, например, требуется конкретный энантиомер соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, его можно получить асимметрическим синтезом или путем образования производного с хиральным вспомогательным веществом и полученную смесь диастереоизомеров разделить и отщепить вспомогательную группу и получить требуемые чистые энантиомеры. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксигруппа, соли диастереоизомеров образуют с подходящей оптически активной кислотой или основанием, затем полученные таким образом диастереоизомеры разделяют путем фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области техники, и затем выделяют чистые энантиомеры.

Следует понимать, что "замещение" или "замещенный" включает явное условие о том, что такое замещение происходит в соответствии с допустимой ваоентностью замещенного атома и заместителя и что замещение дает стаюиильное соединение, например, которое самопроизвольно не подвергается превращению, такому как перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, отщепление или другая реакция.

Термин "замещенный" также включает все допустимые заместители органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, описанные выше в настоящем изобретении. Допустимых заместителей может быть один или большее количество и

одинаковых или разных для соответствующих органических соединений. Для задач настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем изобретении, которые соответствуют валентностям гетероатомов. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается допустимыми заместителями органических соединений.

В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители могут включать, например, галоген, галогеналкил, гидроксигруппу, карбонил (иной как карбоксигруппа, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как простая тиоэфирная группа, тиоацетат, или тиоформиат), алкоксил, алкенилоксигруппу, алкинилоксигруппу, фосфорил, фосфатную группу, фосфонатную группу, фосфинатную группу, аминогруппу (включая алкил- и диалкиламиногруппу), амидную группу, амидиновую группу, иминогруппу, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, сульфгидрил, алкилтиогруппу, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамидную группу, сульфонил, силил, силилоксигруппу, гетероциклоалкил, циклоалкил, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкильную группу.

Выражение "защитная группа" при использовании в настоящем изобретении означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры для карбоновых кислот, силильные сложные эфиры для спиртов и ацетали и кетали для альдегидов и кетонов соответственно. Для химии защитных групп имеются обзоры (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Защищенные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, входят в объем настоящего изобретения.

Для задач настоящего изобретения химические элементы обозначаются в соответствии с Периодической системой элементов, CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67th Ed., 1986-87, inside cover.

Другие химические термины используются в настоящем изобретении в соответствии с обычным для данной области техники применением, примеры приведены в публикации *The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки. Если не приведено другое определение, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые известны специалистам с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании в настоящем изобретении включает соли, образованные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую,

янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Формы фармацевтически приемлемой соли могут включать формы, в которых отношение количеств молекул, образующих соль, не составляет 1:1. Например, соль может включать более, чем одну молекулу неорганической или органической кислоты на одну молекулу основания, например, две молекулы хлористоводородной кислоты на одну молекулу соединения формулы I, II, III или IV. В качестве другого примера соль может содержать менее, чем одну молекулу неорганической или органической кислоты на одну молекулу основания, например, две молекулы соединения формулы I, II, III или IV на одну молекулу винной кислоты.

Термины "носитель" и "фармацевтически приемлемый носитель" при использовании в настоящем изобретении означает разбавитель, вспомогательное вещество, инертный наполнитель или растворитель, с которым соединение вводят или готовят для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, физиологический раствор и масла; и твердые вещества, такие как камедь акации, желатин, паста крахмала, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины и т. п. Кроме того, можно использовать вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие, вкусовые и окрашивающие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в публикации *Remington's Pharmaceutical Sciences* by E.W. Martin, во всей своей полноте включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Термин "лечение" при использовании в настоящем изобретении означает предупреждение, остановку или замедление прогрессирования, или устранение заболевания или патологического состояния у субъекта. В одном варианте осуществления "лечение" означает остановку или замедление прогрессирования, или устранение заболевания или патологического состояния у субъекта. В другом варианте осуществления "лечение" означает уменьшение меньшей мере одного объективного проявления заболевания или патологического состояния у субъекта.

Термин "эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество, которое достаточно для проявления желательного биологического эффекта.

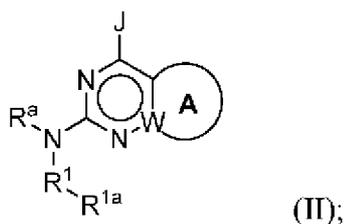
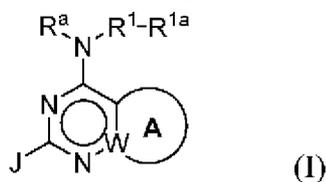
Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество, которое достаточно для проявления желательного терапевтического эффекта.

Термин "ингибирование" при использовании в настоящем изобретении означает уменьшение объективно измеряемого количества или степени. В различных вариантах осуществления "ингибирование" означает уменьшение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95% по сравнению с соответствующим контролем. В одном варианте осуществления "ингибирование" означает уменьшение на 100%, т. е. остановку или устранение.

Термин "субъект" при использовании в настоящем изобретении означает млекопитающее. В различных вариантах осуществления субъектом является мышь, крыса, кролик, кошка, собака, свинья, овца, лошадь, корова или не являющийся человеком примат. В одном варианте осуществления субъектом является человек.

Соединения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или (II):



или его фармацевтически приемлемой соли;

в которой:

A означает необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, частично ненасыщенное циклоалкильное кольцо или частично ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

W означает C или N;

R^a означает H или алкил;

R¹ означает гетероарилен;

R^{1a} означает H или необязательно замещенный -C(O)алкил, -C(O)арил, -C(O)гетероарил, -C(O)O(алкил), -C(O)(гетероцикл), -C(O)NR^xR^y, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J означает H, галоген, -OR², -NR²R³, -C(O)NR²R³, -C(O)O(алкил), -C(O)OH, арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R² означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксилалкил;

R³ означает H или алкил; или

R² и R³, взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо означает галоген, гидроксигруппу, -C(O)H, оксогруппу, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NH(R⁵), или необязательно замещенный алкил, алкоксил, гидроксилалкил, гетероарил, арил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу,

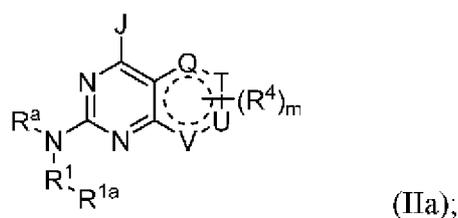
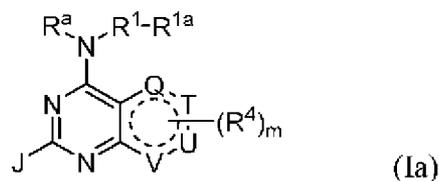
гетероарилалкилоксигруппу или $-N(\text{алкил})_2$;

или любые два геминальных или vicинальных R^{2a} , взятые вместе, могут образовать спирановое или конденсированное циклоалкильное кольцо;

R^5 в каждом случае независимо означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, арил, гетероарилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, или (гетероциклоалкил)алкил; и

R^x и R^y каждый независимо означает H, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксисалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ia) или формулой (IIa):



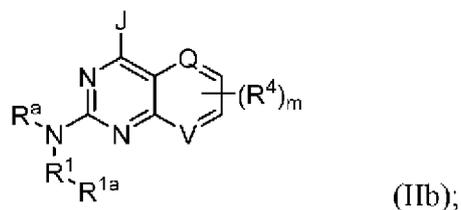
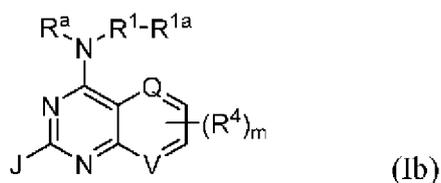
в которой:

в соответствии с валентностью Q, T, U и V каждый независимо означает CH, CH₂, N, NH, O или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо означает галоген, цианогруппу, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксисалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксидциклоалкил, аминоциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

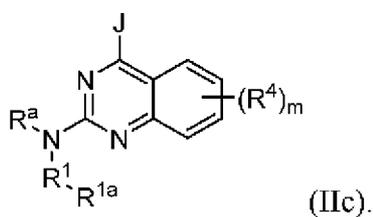
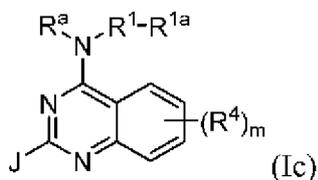
m означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ib) или формулой (IIb):

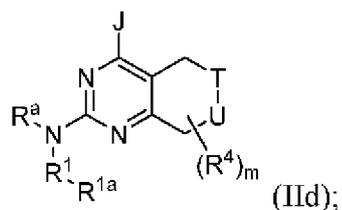
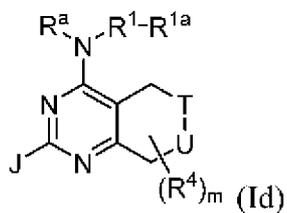


где Q означает CH или N; и V означает CH или N. В некоторых вариантах осуществления Q означает N и V означает CH. В альтернативных вариантах осуществления Q означает CH и V означает N.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ic) или формулой (IIc):



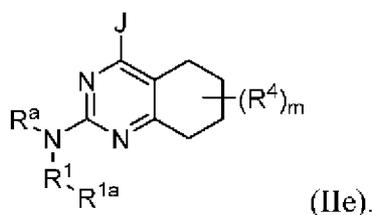
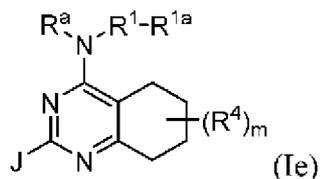
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Id) или формулой (IIId):



где T означает CH₂, NH, O или SO₂; и U означает CH₂, NH, O или SO₂. В некоторых вариантах осуществления T означает NH; и U означает CH₂. В других вариантах

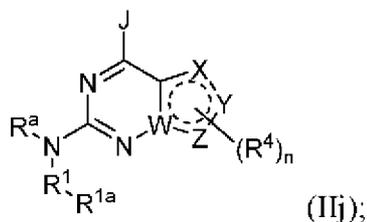
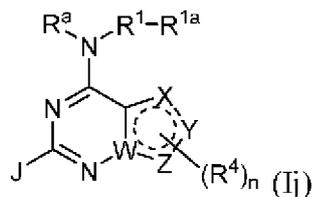
осуществления T означает CH₂ и U означает NH.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ie) или формулой (Iie):



В любой из формул (Ia), (IIa), (Ib), (IIb), (Ic), (IIc), (Id), (IId), (Ie) и (Iie) в некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ij) или (IIj):



в которой:

W означает C или N;

в соответствии с валентностью X, Y и Z каждый независимо означает CH, CH₂, CO, N, NH, O, S или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо означает цианогруппу, галоген, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксициклоалкил, аминоциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ или -S(O)₂R⁵;

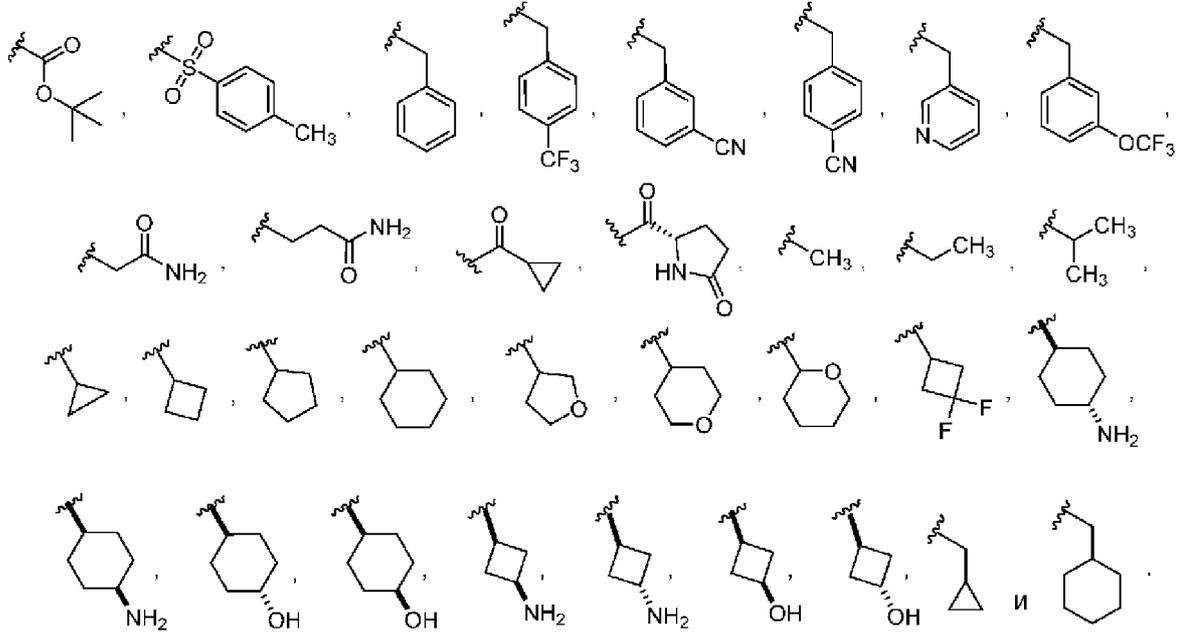
n означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

В некоторых вариантах осуществления R^4 в каждом случае независимо означает галоген, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, $-CH_2C(O)NH_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ или $-S(O)_2R^5$.

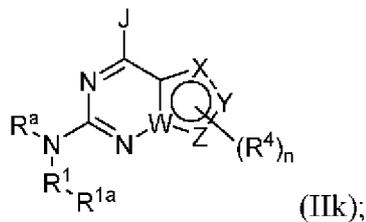
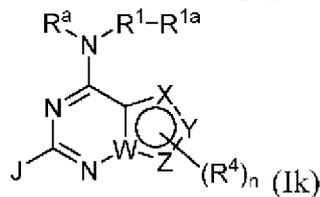
В некоторых вариантах осуществления R^4 в каждом случае независимо означает галогенциклоалкил, гидроксициклоалкил, аминоциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, или гетероарилалкилоксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления один из X, Y или Z означает NR^4 .

В некоторых таких вариантах осуществления R^4 выбран из группы, включающей:

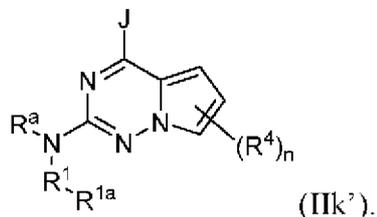
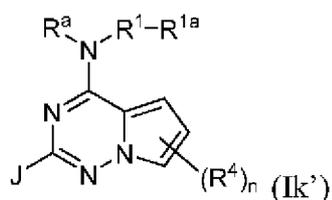


В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ik) или (Ikk):

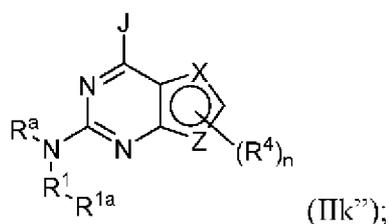
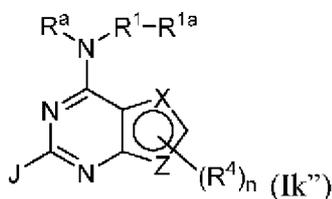


где X, Y и Z каждый независимо означает CH, N, NH, O, S или SO_2 .

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ik') или (Ikk')



Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Ik'') или (Ik'''):

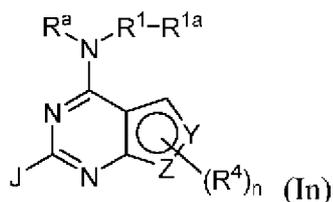


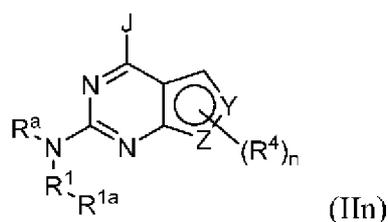
где по меньшей мере один из X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Ik'') и (Ik'''), один из X и Z выбран из группы, включающей O, NH и S; и другой из X и Z означает CH. Например, X можно выбрать из группы, включающей O, NH и S. Альтернативно, Z можно выбрать из группы, включающей O, NH и S.

В других вариантах осуществления соединений формулы (Ik'') и (Ik''') каждый X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S. Например, один из X и Z может означать N и другой из X и Z может означать NH.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (In) или (In):

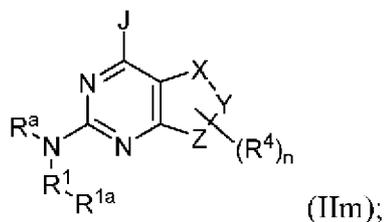
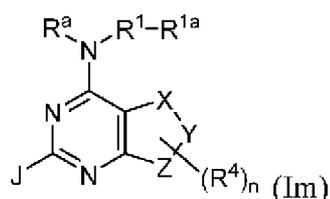




где каждый из Y и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

В некоторых таких вариантах осуществления Y означает N и Z означает NH.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (Im) или (IIm):



где X, Y и Z каждый независимо означает CH₂, CO, NH, O, S или SO₂.

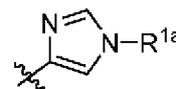
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (Im) или (IIm) каждый X, Y и Z означает CH₂. В альтернативных вариантах осуществления один из X, Y и Z означает N или O.

В любой из формул (Ij), (Ij), (Ik), (Ik), (Ik'), (Ik'), (Ik''), (Ik''), (Im) и (IIm) в некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1.

В любом из прешествующих вариантов осуществления R⁴, если он содержится, можно выбрать из группы, включающей необязательно замещенный алкил, гидроксильный алкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил и (гетероциклоалкил)алкил.

В любом из прешествующих вариантов осуществления R^a может означать H.

В некоторых вариантах осуществления R¹ означает азотсодержащий гетероарил, такой как 5-членный азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R¹ означает имидазолин.



В некоторых вариантах осуществления -R¹-R^{1a} означает

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает H.

Альтернативно, R^{1a} может означать необязательно замещенный фенил. В частности, R^{1a} может означать фенил, замещенный одним или большим количеством

следующих: галоген, гидроксигруппа, цианогруппа, $-C(O)NH_2$, гидроксиалкил, галогеналкил, алкоксигруппа, галогеналкоксигруппа, циклоалкил, $-C(O)$ алкил, $-C(O)O$ -алкил, гетероциклоалкил, $-C(O)NH$ (алкил), $-C(O)N$ (алкил) $_2$, $-C(O)$ гетероциклоалкил, $-C(O)$ (пролинол), $-C(O)NH$ ((циклоалкил)алкил), или $-C(O)NH$ (циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает фенил, замещенный двумя или большим количеством алкоксигрупп. Предпочтительно, если R^{1a} означает 3,4,5-триметоксифенил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает замещенный фенил, где два соседних заместителя фенила, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо. Например, R^{1a} может означать фенил, где два соседних заместителя образуют конденсированное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, такое как 1,4-диоксан или 1,3-диоксолан.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает необязательно замещенный гетероарил, такой как хинолин.

В некоторых вариантах осуществления J означает арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

В альтернативных вариантах осуществления J означает $-NR^2R^3$.

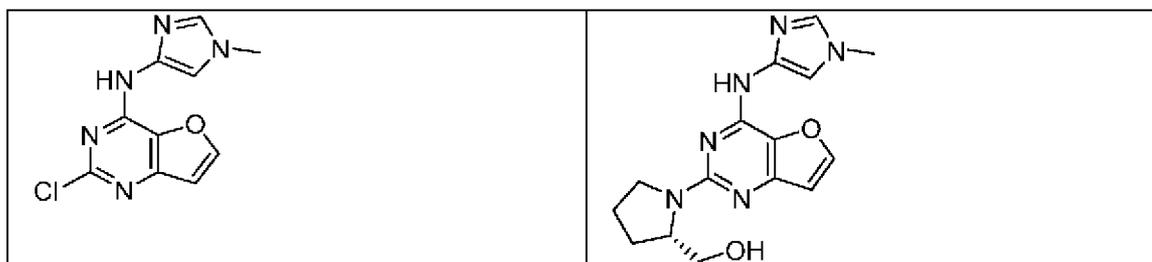
В некоторых таких вариантах осуществления R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, например, пирролидин кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} .

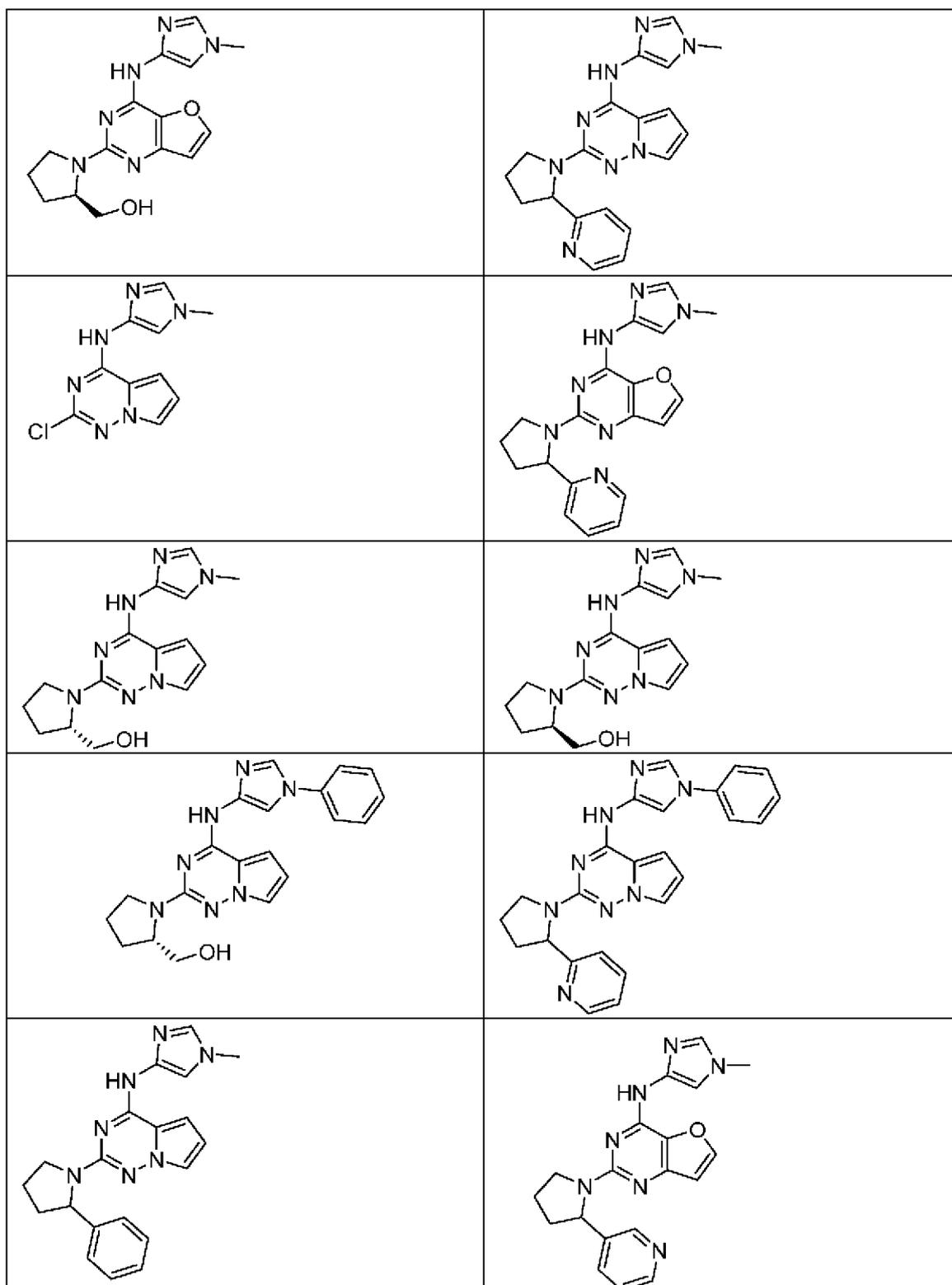
В некоторых таких вариантах осуществления R^{2a} , в каждом случае независимо может означать $-C(O)NH_2$, $-C(O)R^5$, гидроксиалкил, гетероарил или арил; предпочтительно $-C(O)NH_2$ или гидроксиалкил.

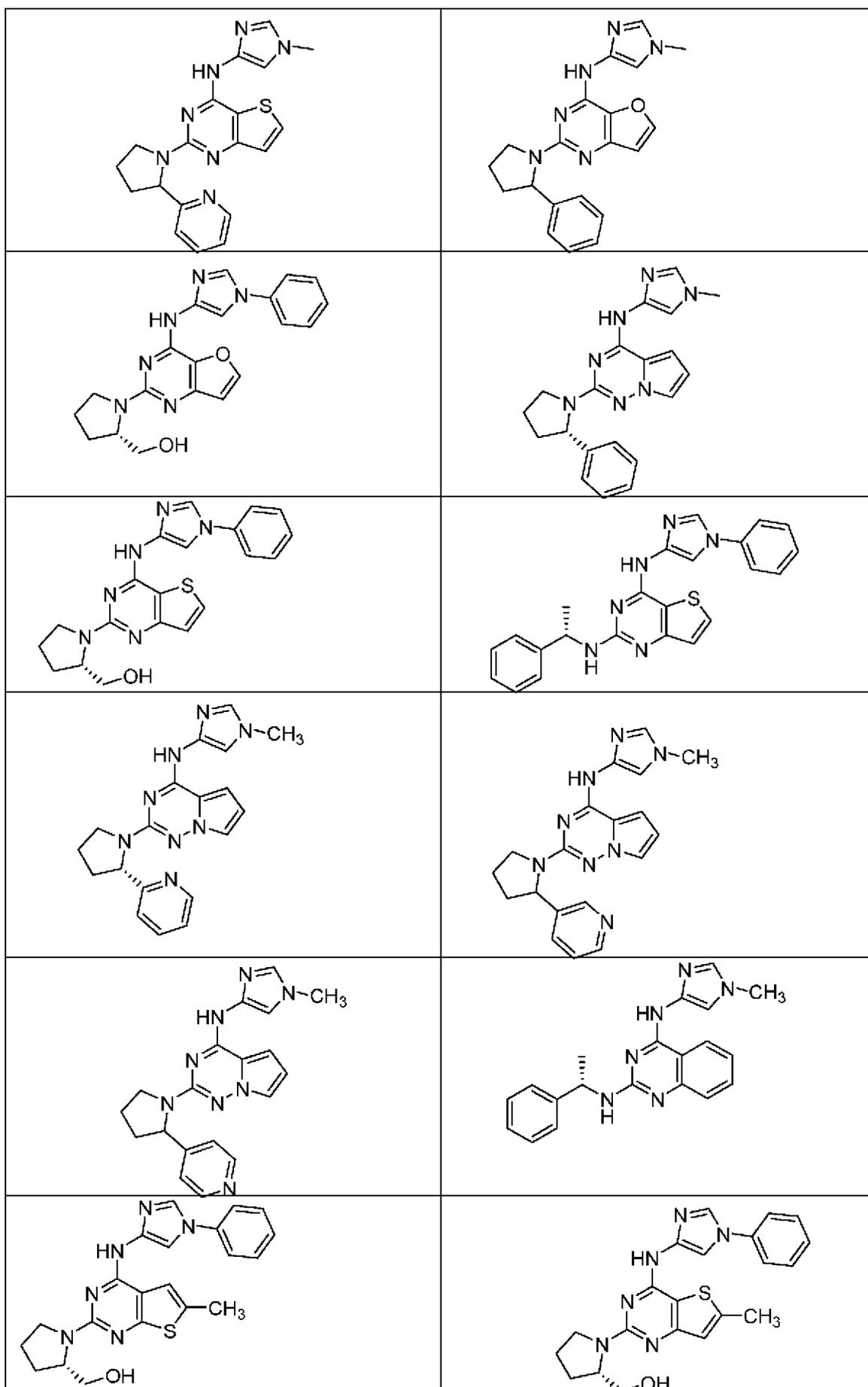
В некоторых вариантах осуществления A означает конденсированное необязательно замещенное циклоалкильное кольцо, такое как необязательно замещенное циклогексановое или циклогептановое кольцо.

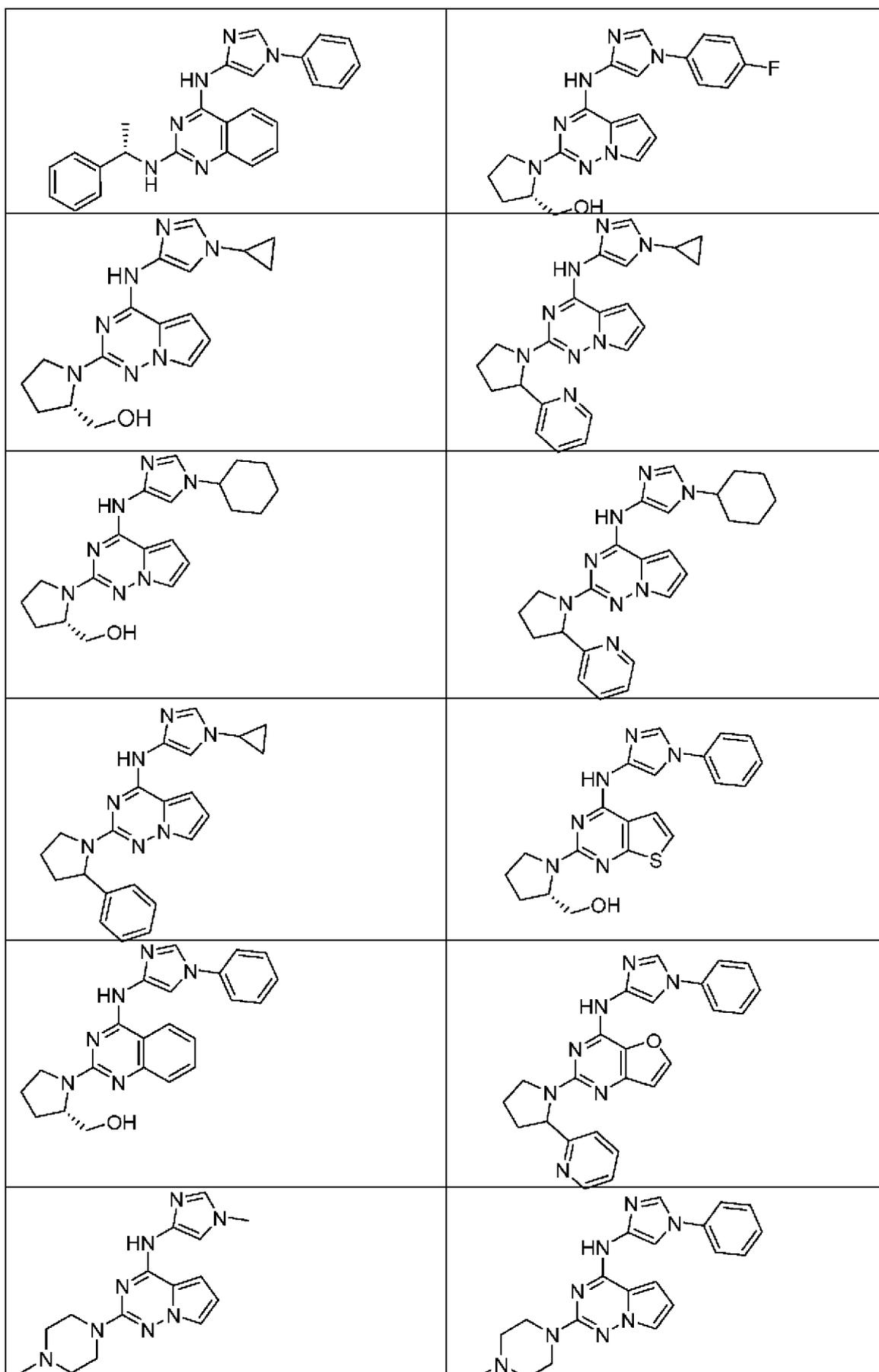
В некоторых вариантах осуществления A означает конденсированное необязательно замещенное гетероциклоалкильное кольцо, такое как необязательно замещенное тетрагидрофурановое или пирролидиновое кольцо.

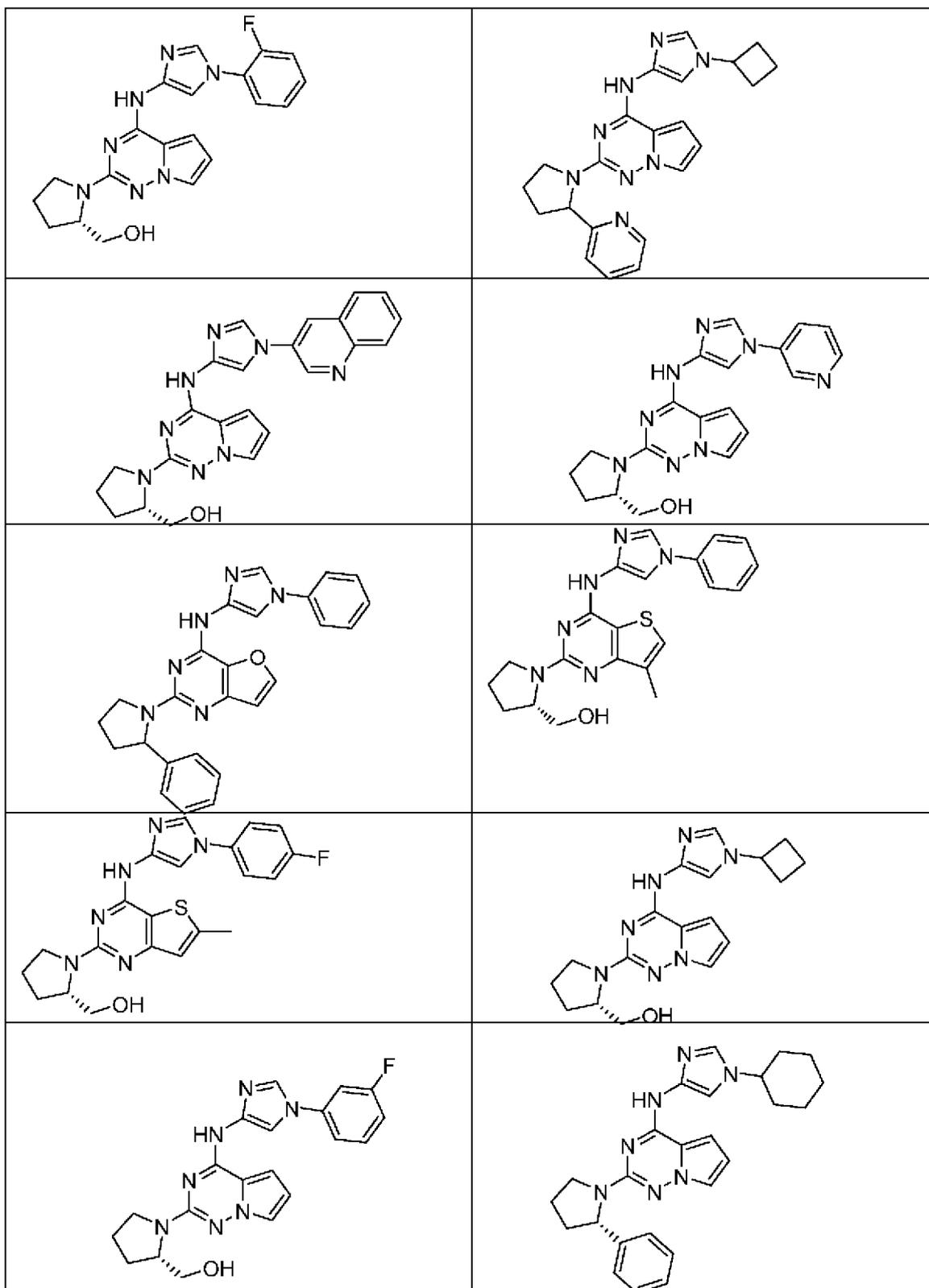
В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, выбрано из группы, включающей соединения, представленные в следующих таблицах, или их фармацевтически приемлемую соль:

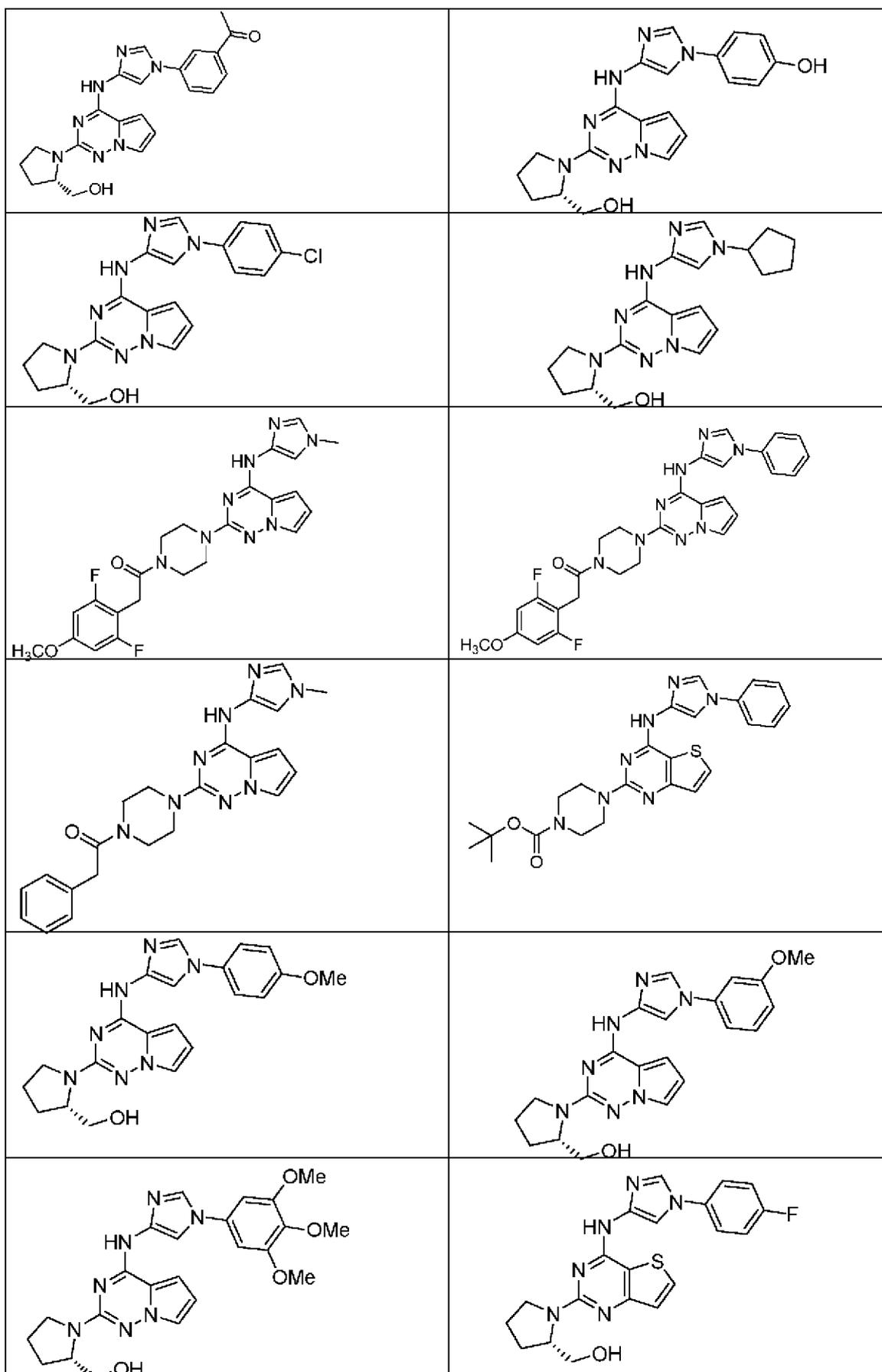


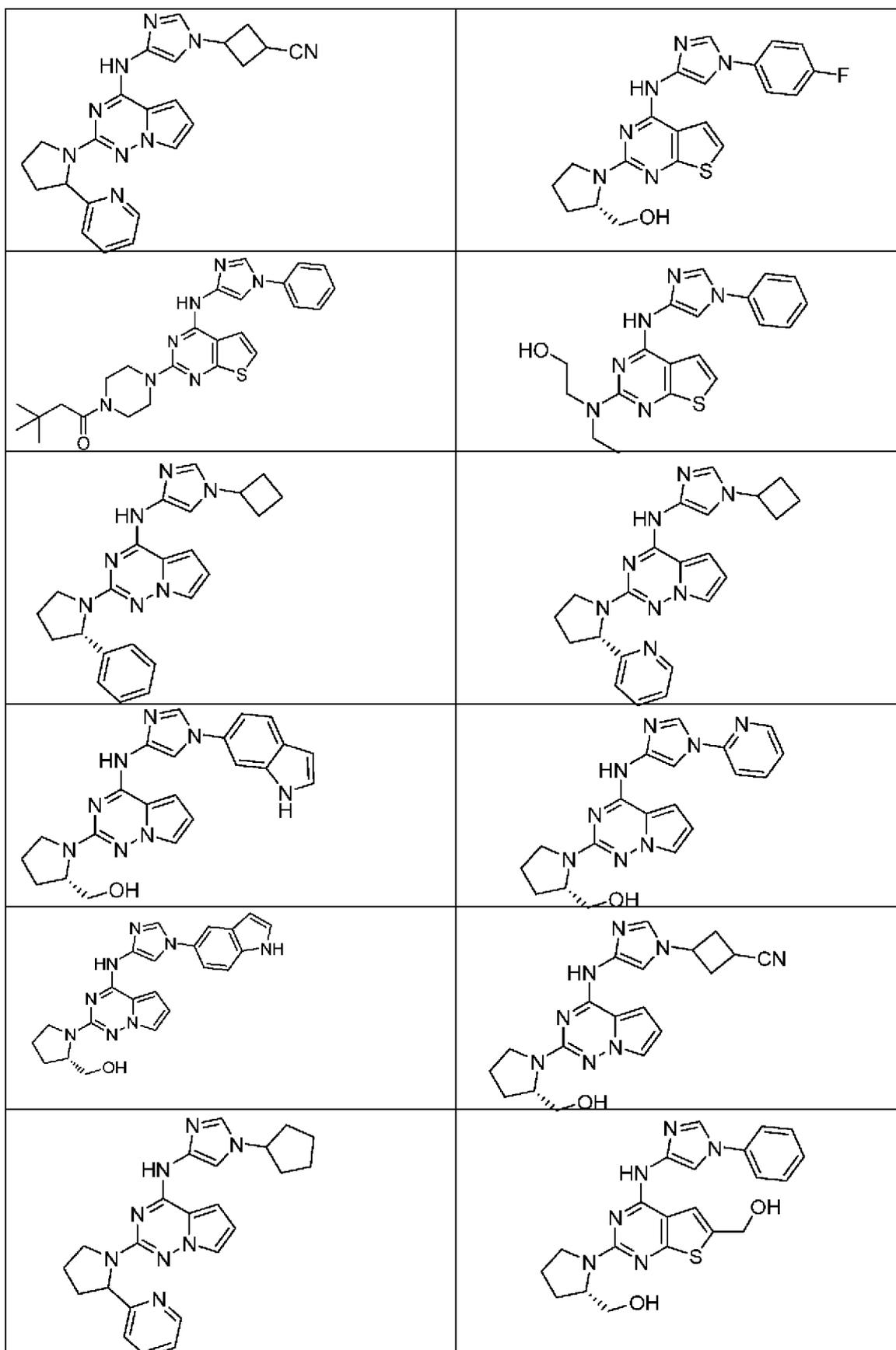


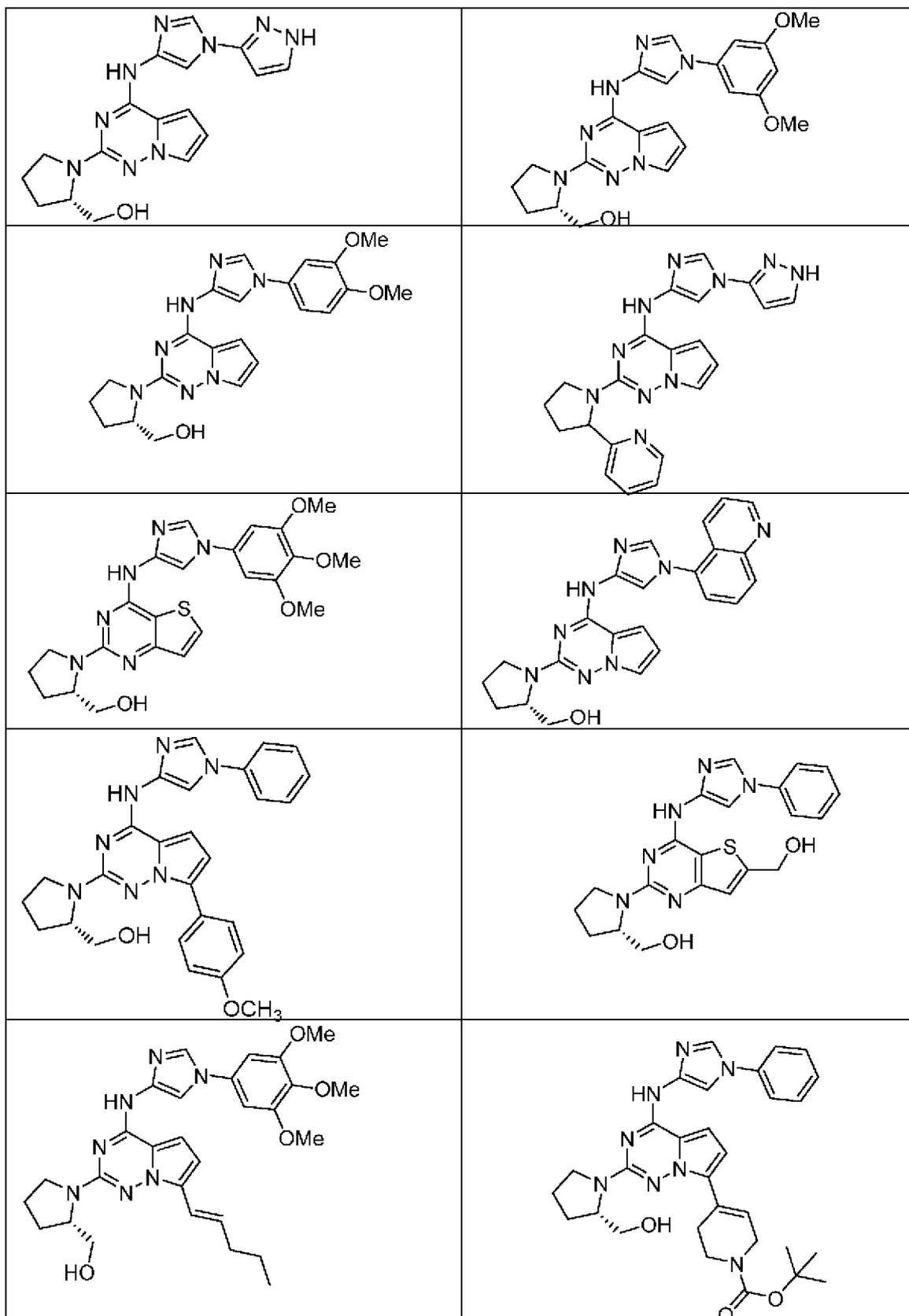


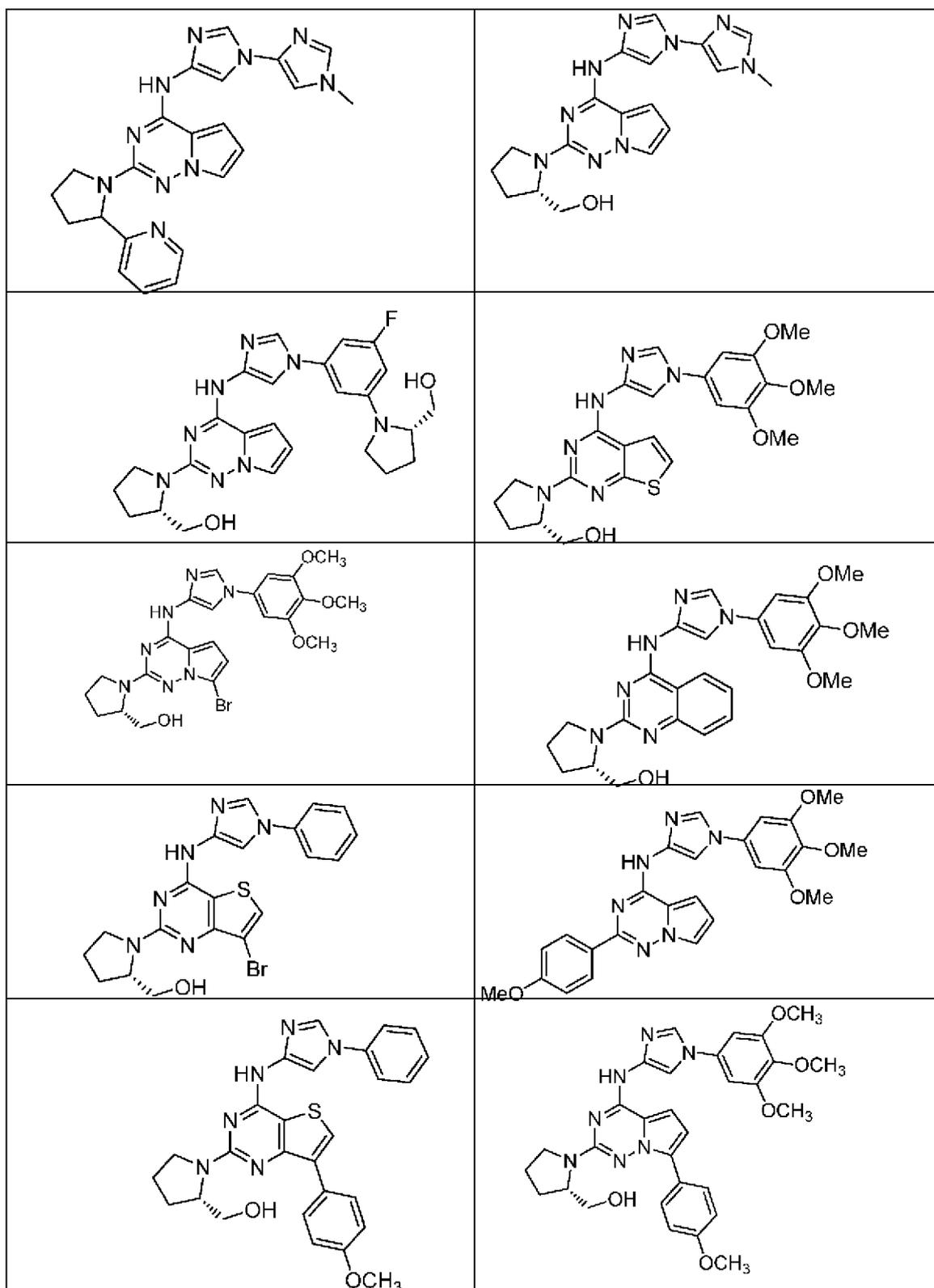


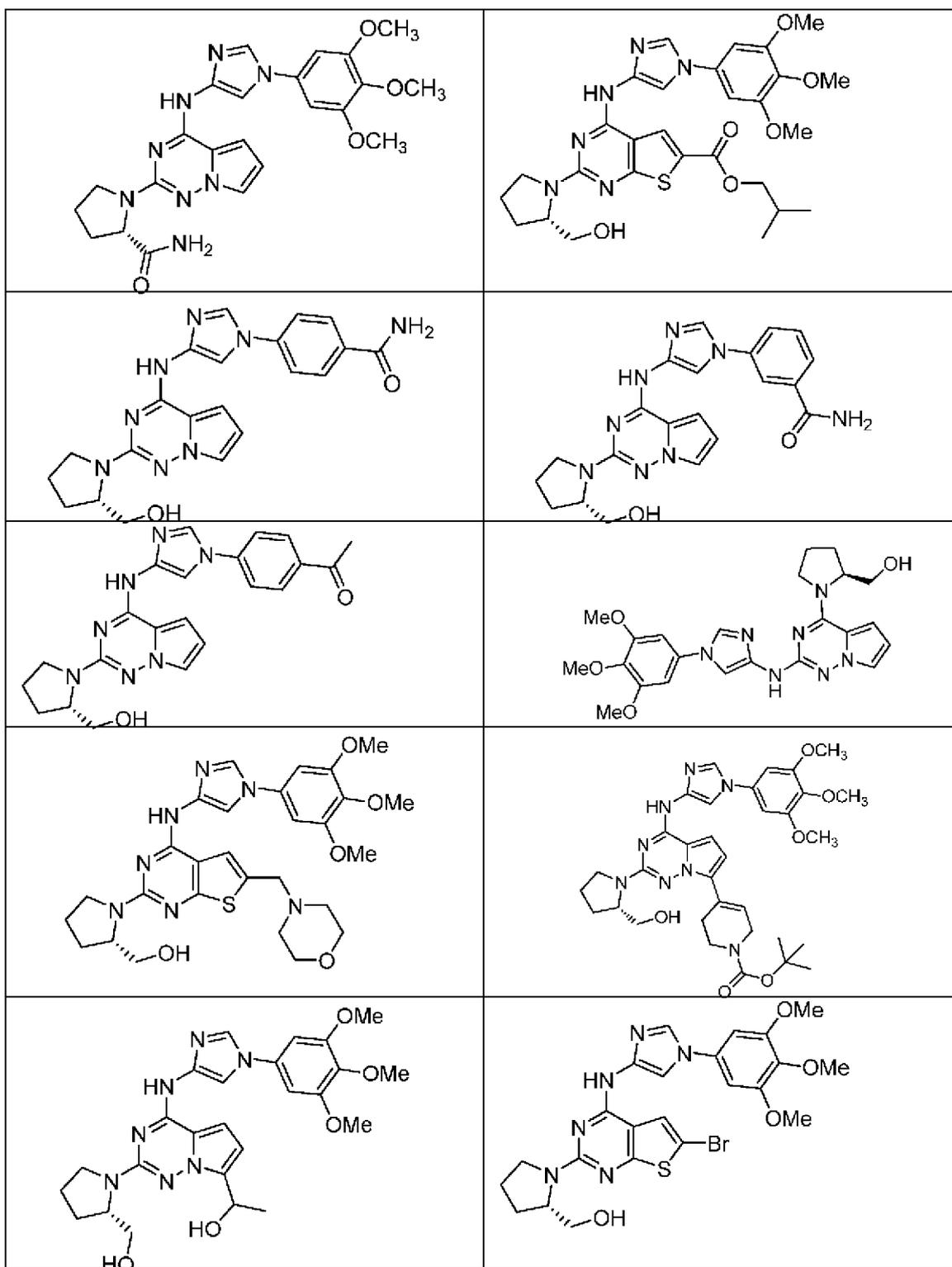


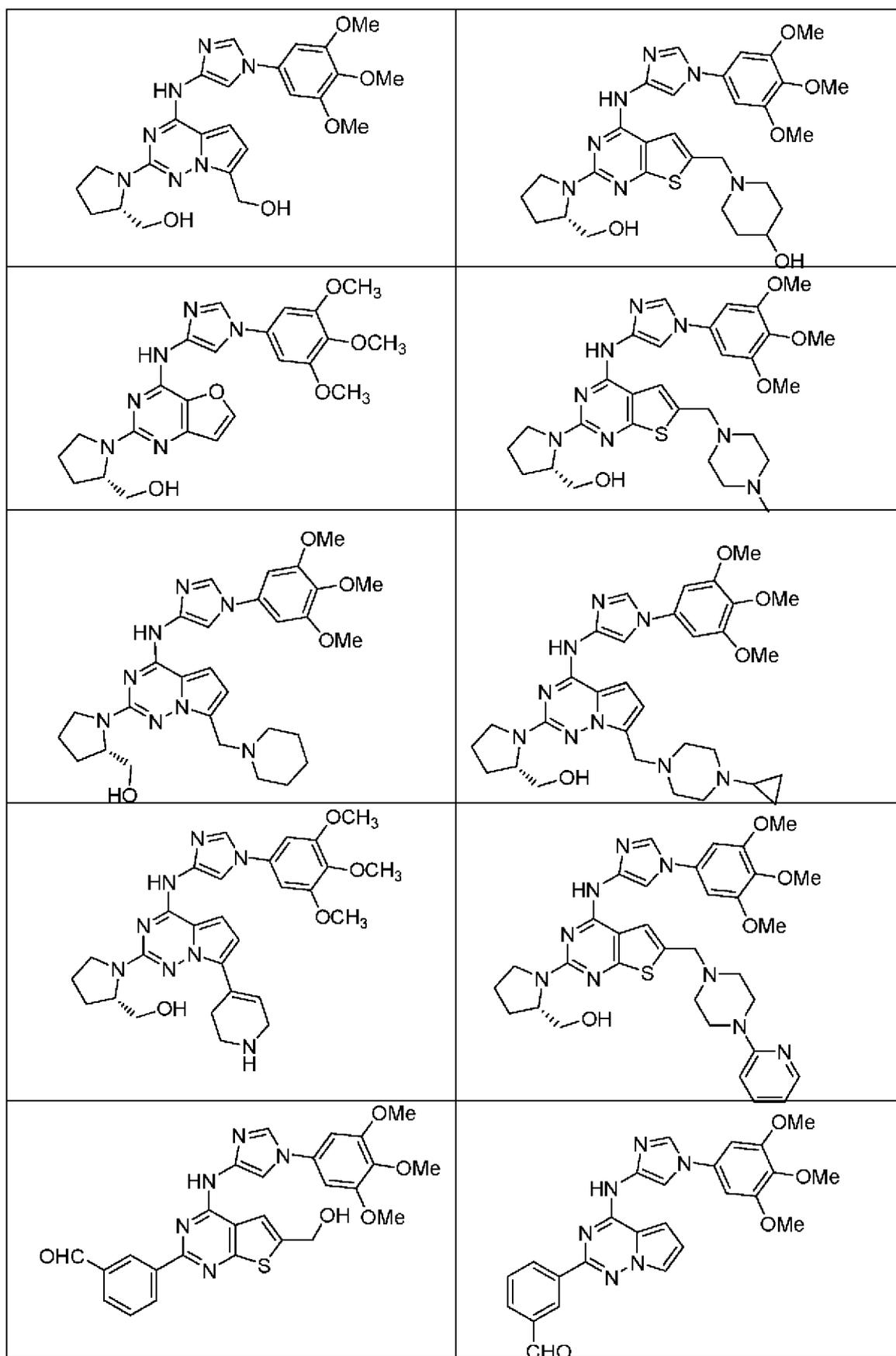


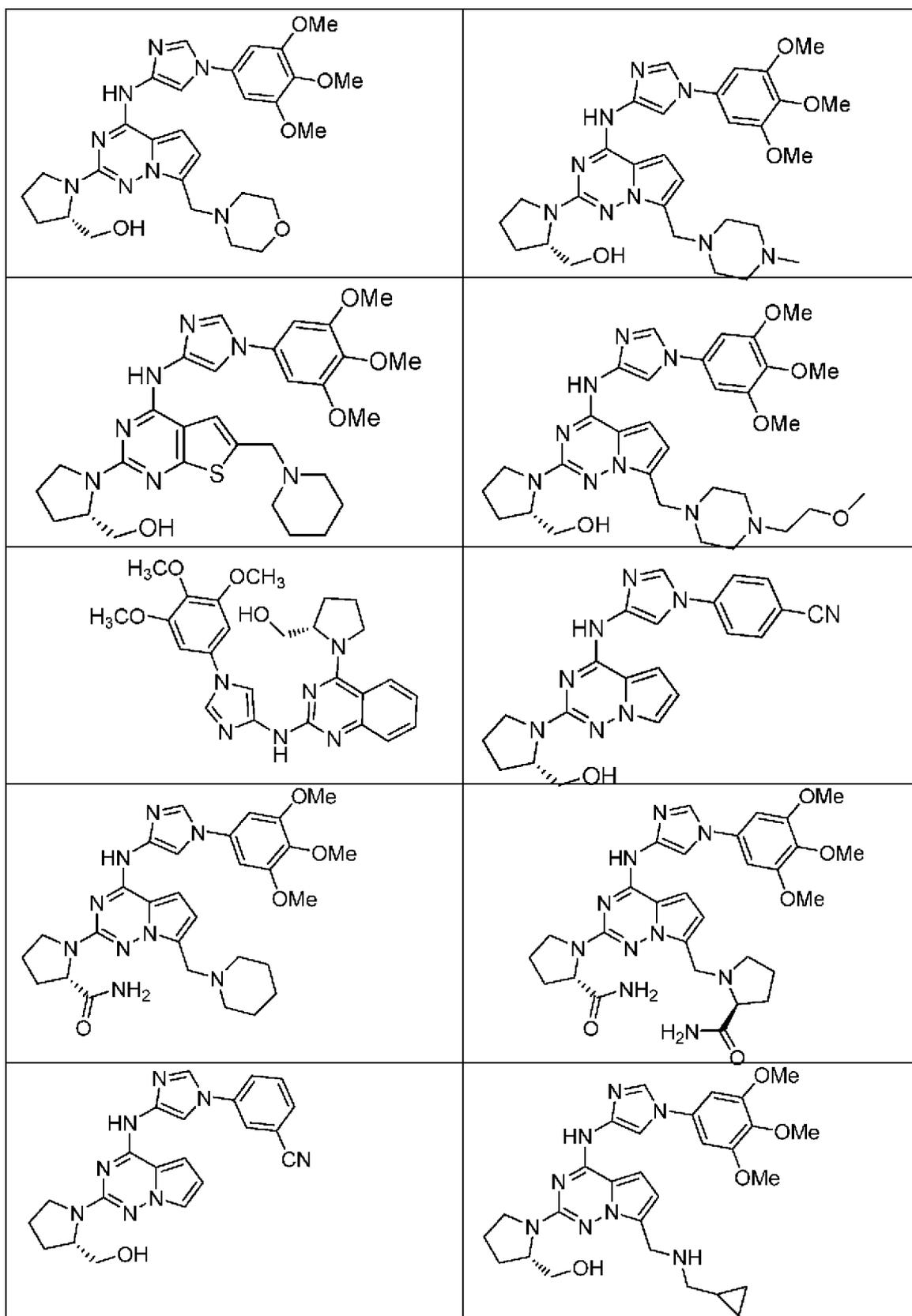


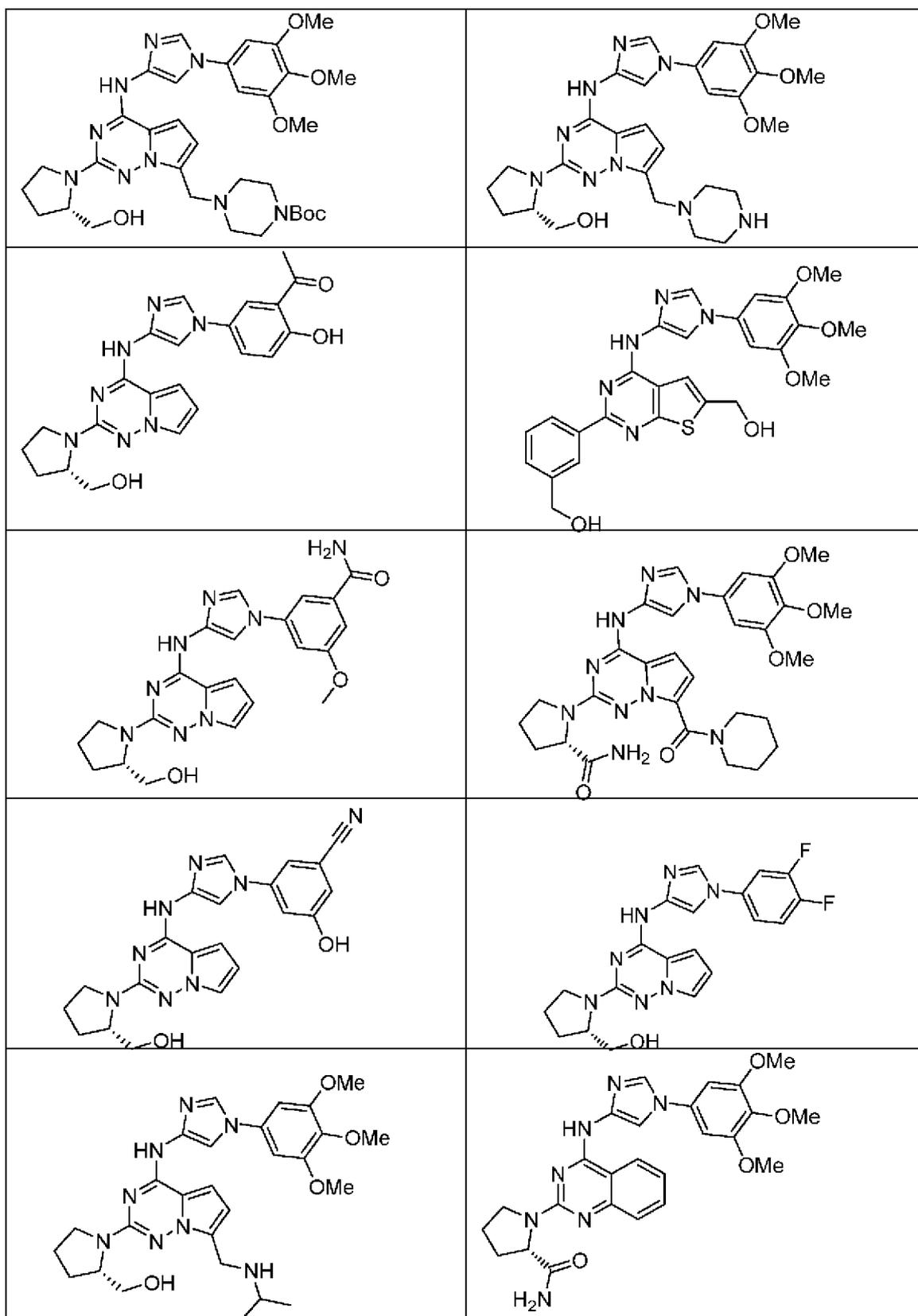


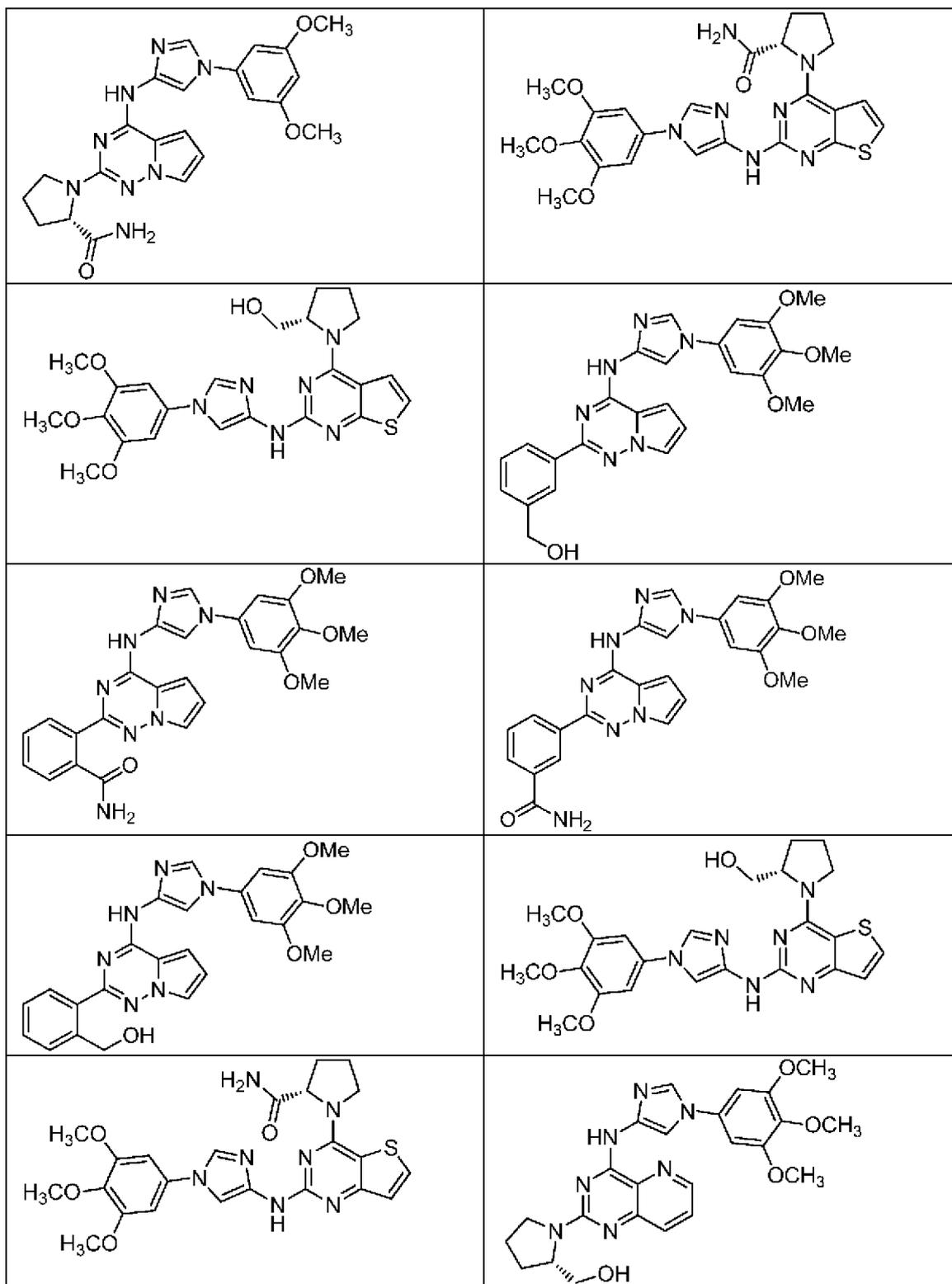


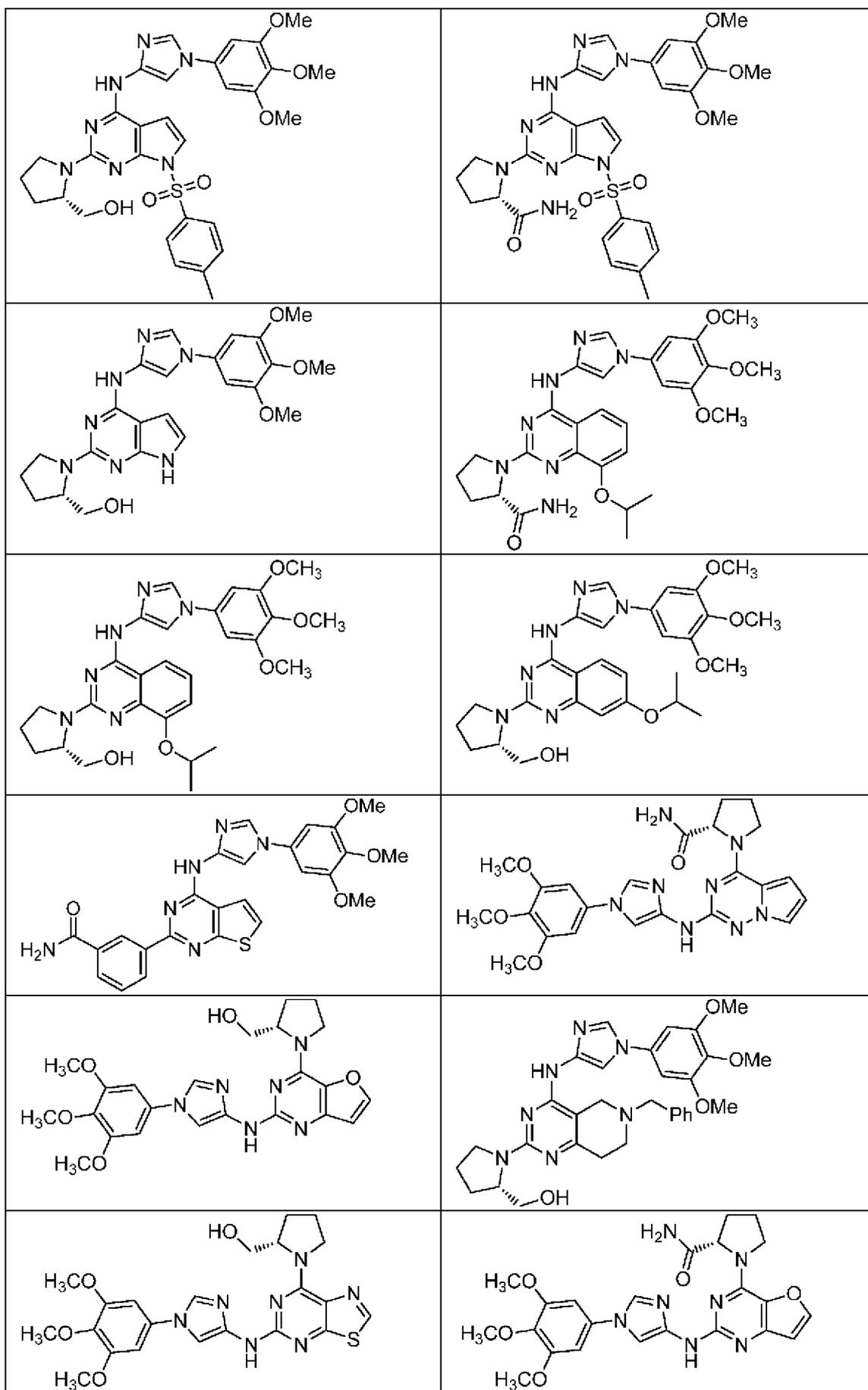


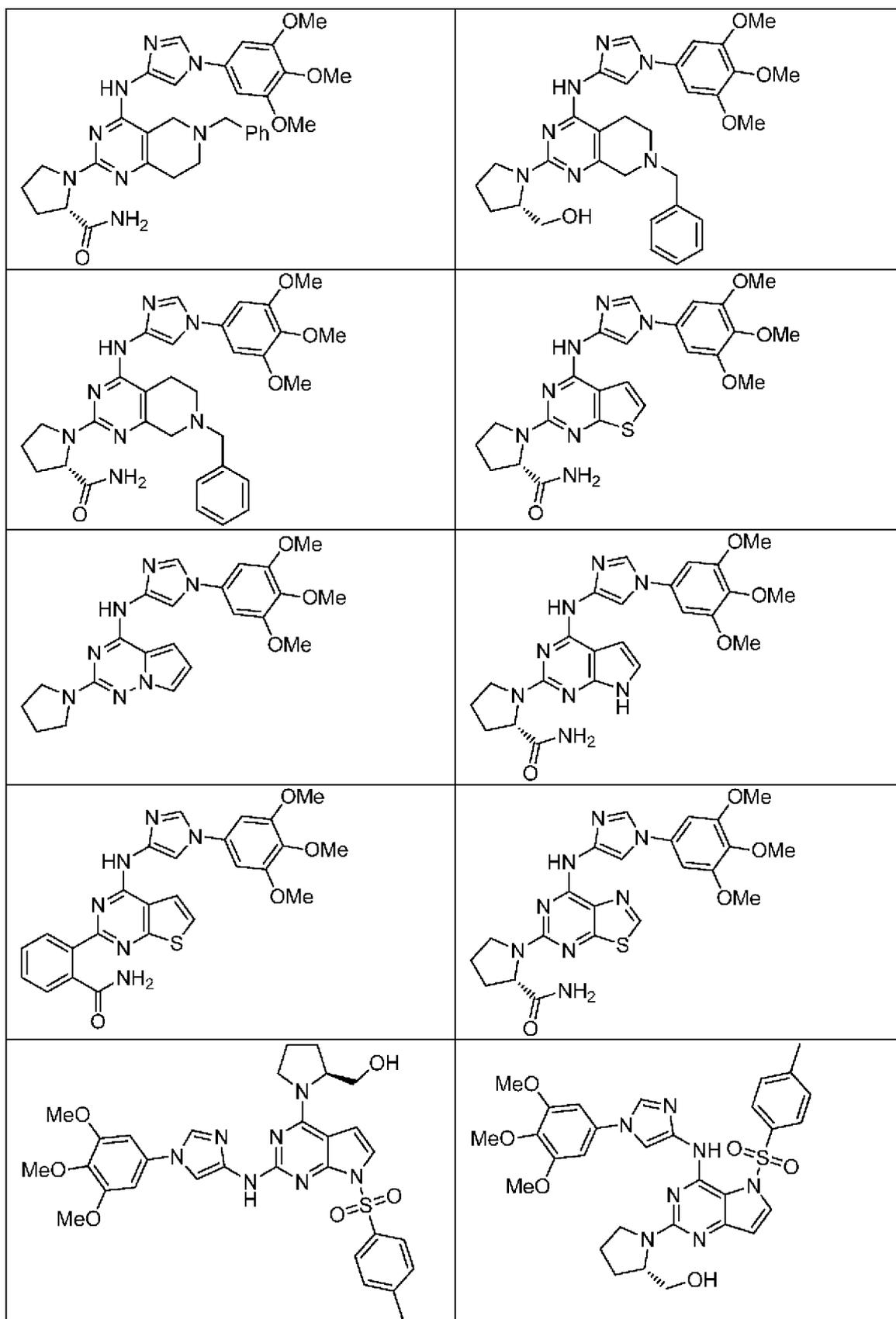


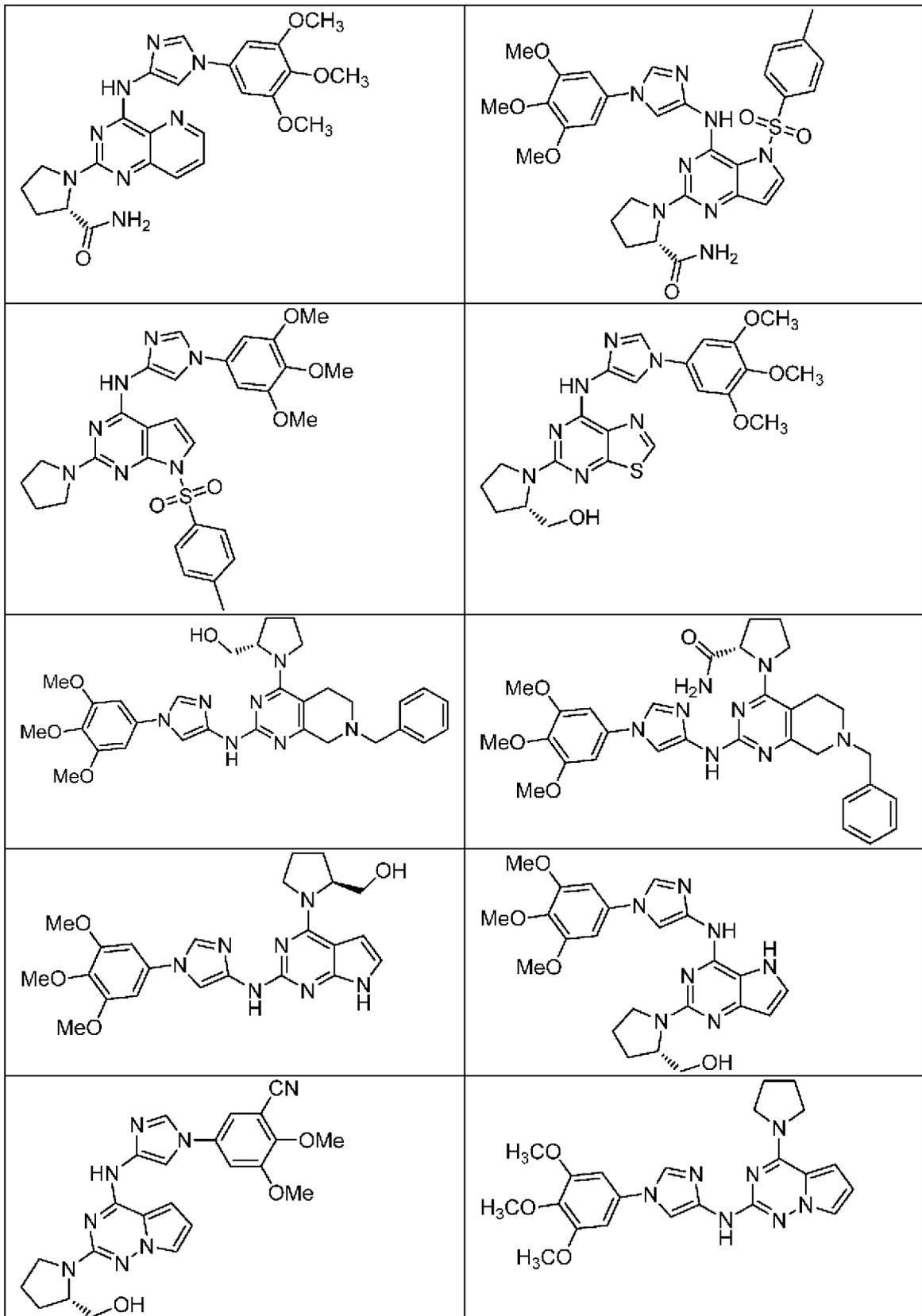


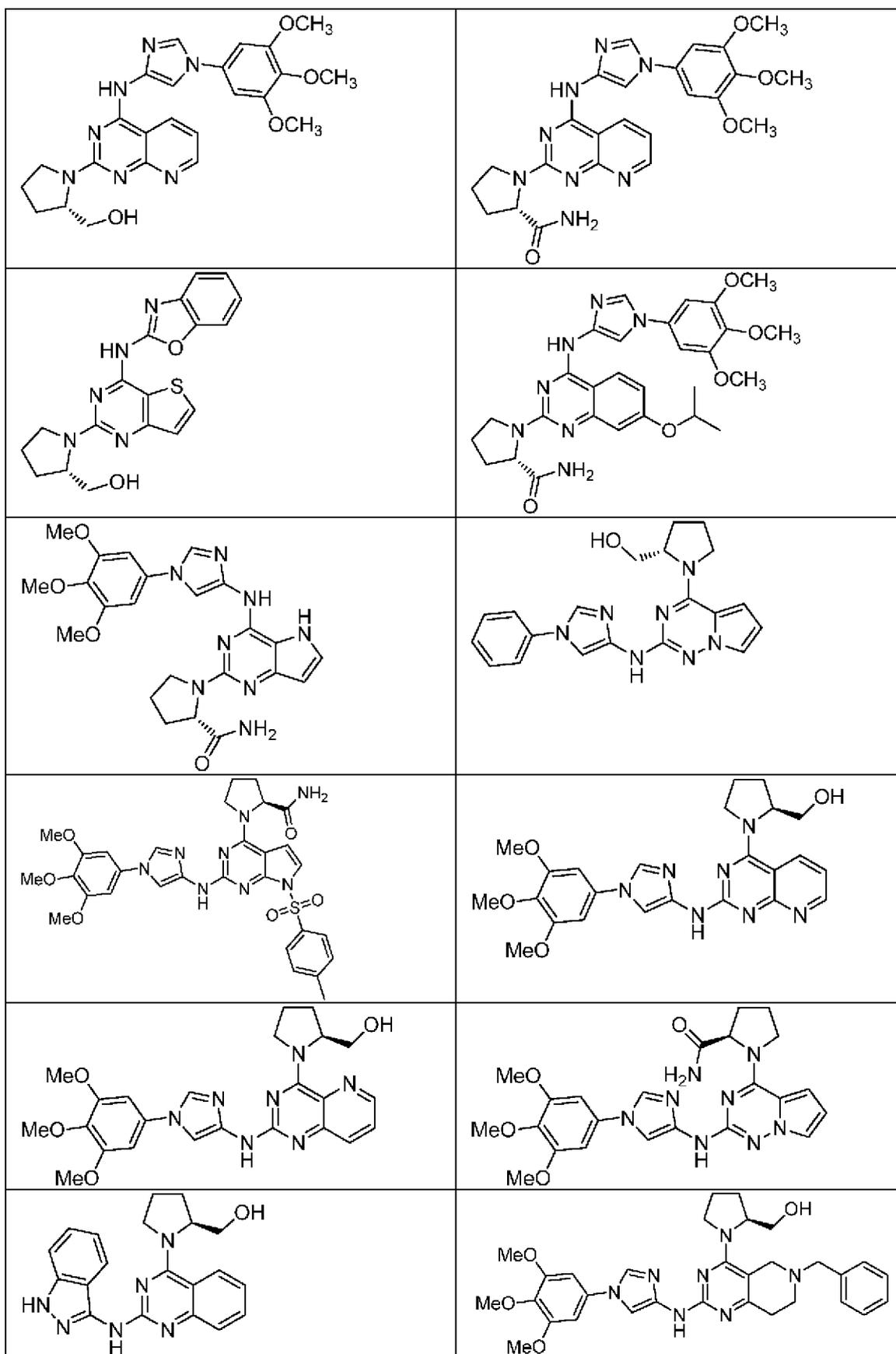


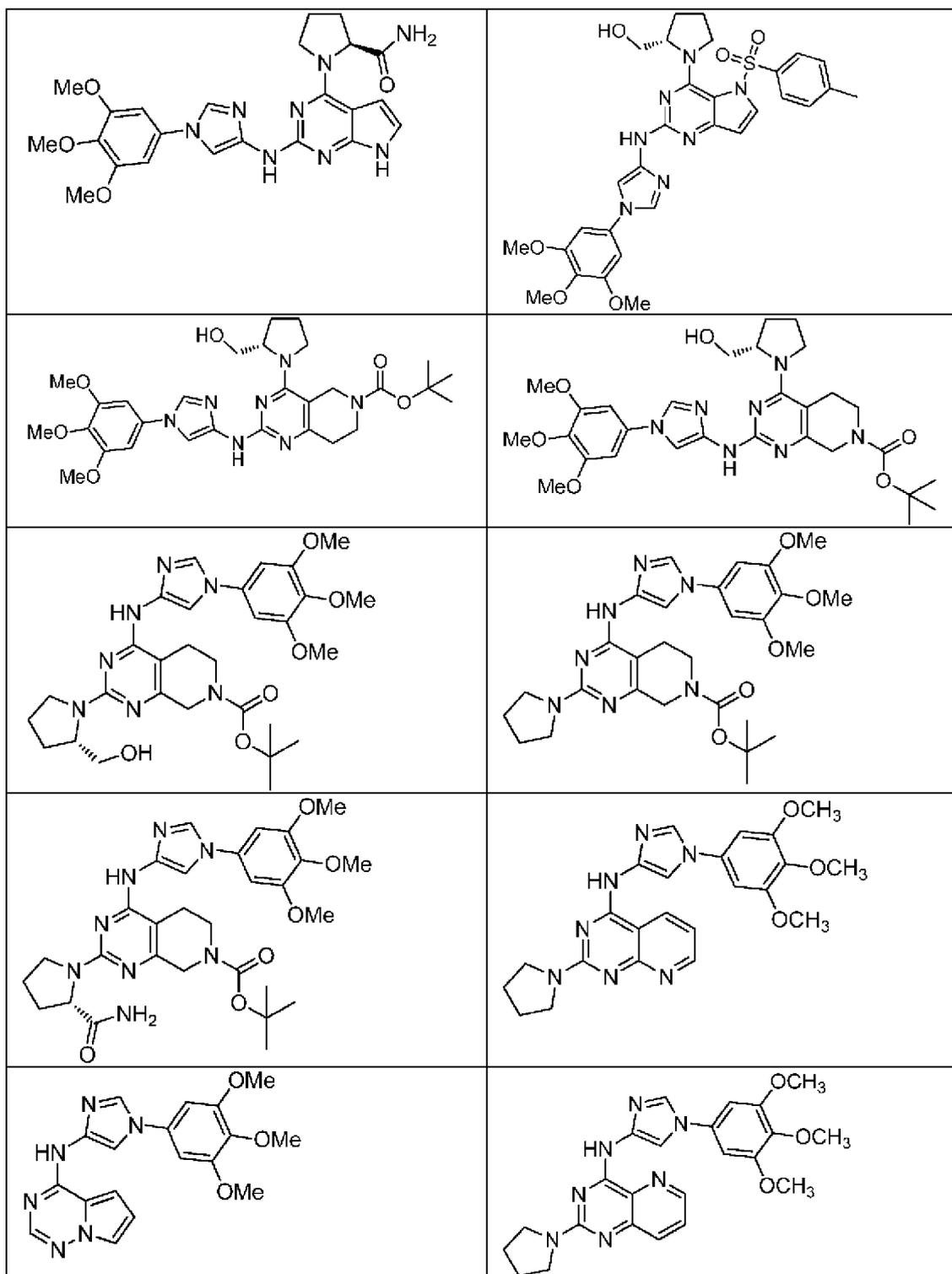


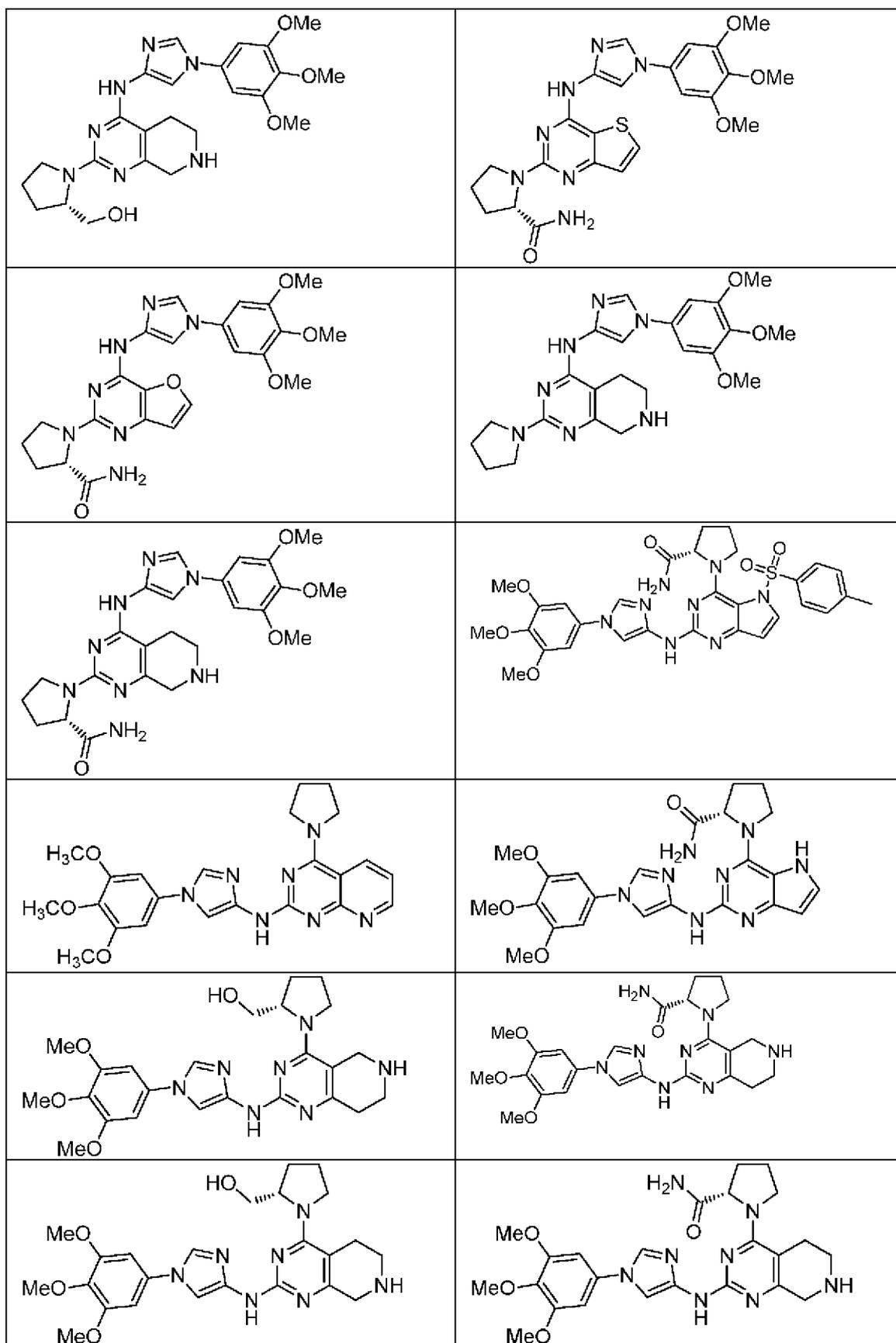


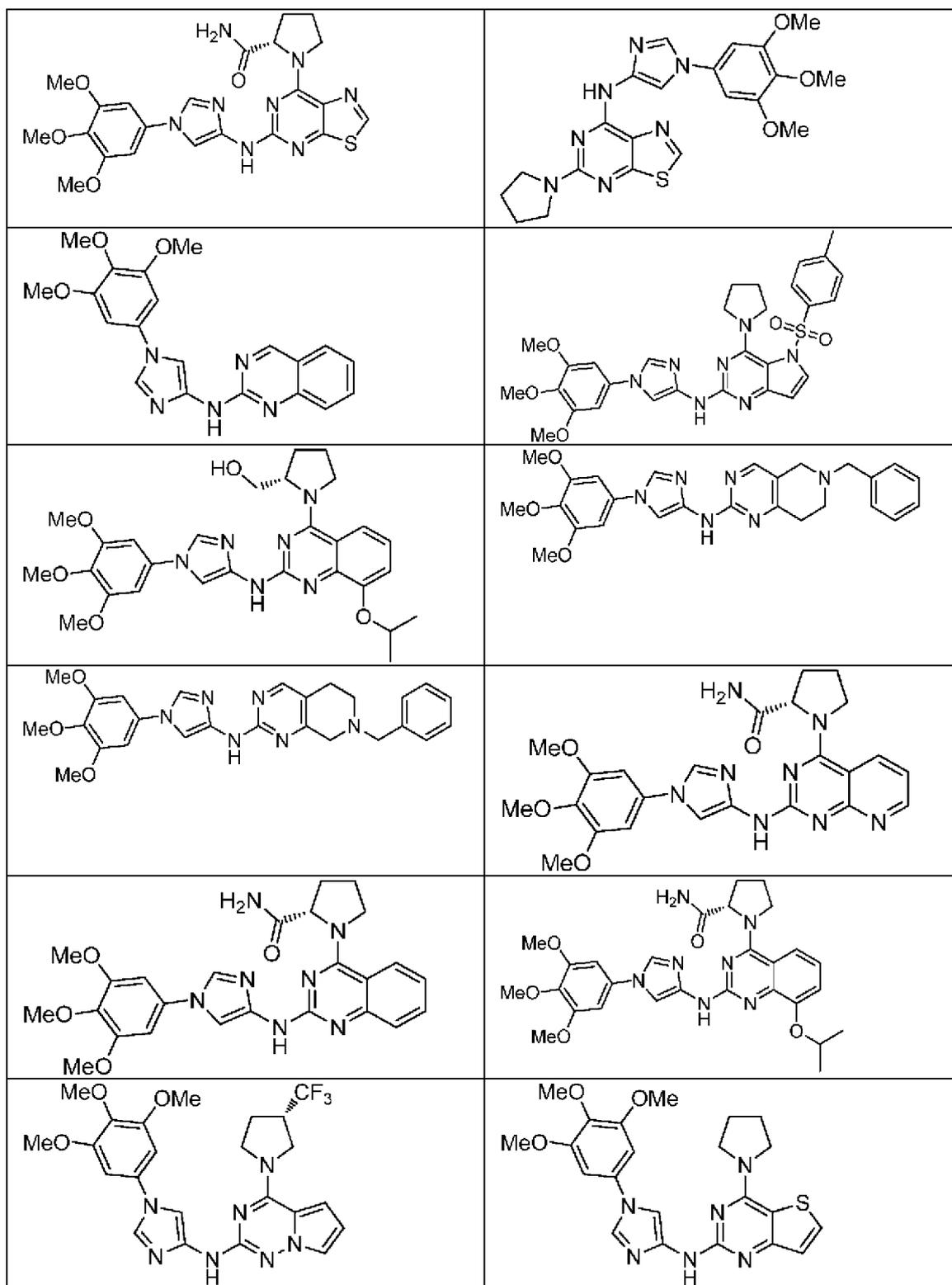


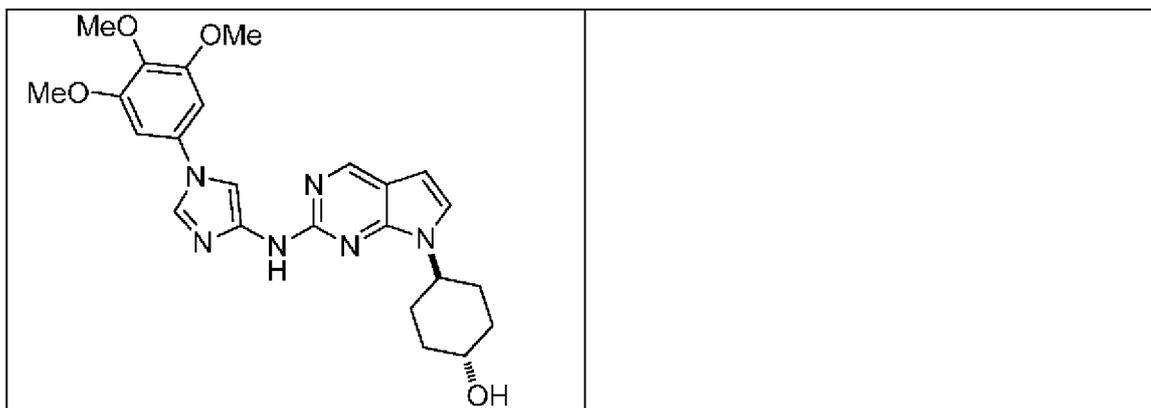




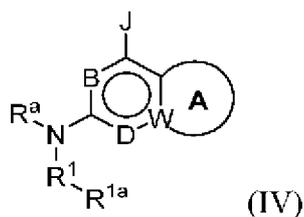
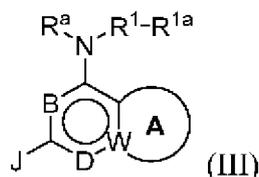








В других объектах настоящего изобретение относится к соединению, описываемому формулой (III) или формулой (IV):



или его фармацевтически приемлемой соли;

в которой:

A означает необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, частично ненасыщенное циклоалкильное кольцо или частично ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

W означает С или N;

B означает СН или N;

D означает СН или N;

при условии, что, если B означает СН, то D означает N; или, если D означает СН, то B означает N;

R^a означает H или алкил;

R¹ означает гетероарил;

R^{1a} означает H или необязательно замещенный -C(O)алкил, -C(O)арил, -C(O)гетероарил, -C(O)O(алкил), -C(O)(гетероцикл), -C(O)NR^xR^y, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J означает H, галоген, -OR², -NR²R³, -C(O)NR²R³, -C(O)O(алкил), -C(O)OH, арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R^2 означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил;

R^3 означает H или алкил; или

R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} ;

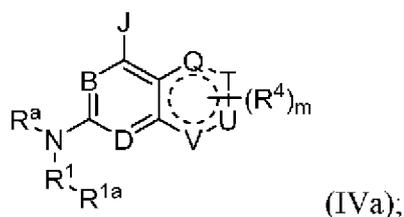
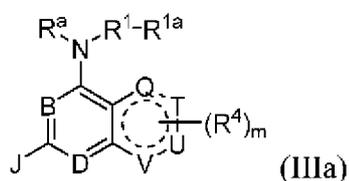
R^{2a} в каждом случае независимо означает галоген, гидроксигруппу, $-C(O)H$, оксогруппу, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NH(R^5)$, или необязательно замещенный алкил, алкоксил, гидроксиалкил, гетероарил, арил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, или $-N(алкил)_2$;

или любые два геминальных или вицинальных R^{2a} , взятые вместе, могут образовать спирановое или конденсированное циклоалкильное кольцо;

R^5 в каждом случае независимо означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, арил, гетероарилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, или (гетероциклоалкил)алкил; и

R^x и R^y каждый независимо означает H, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IIIa) или формулой (IVa):



в которой:

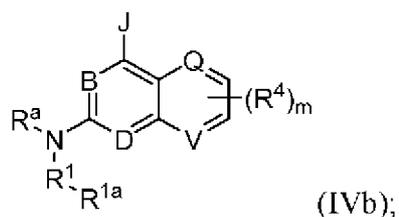
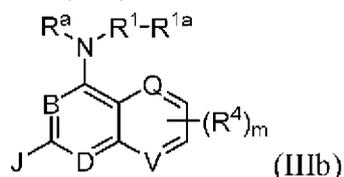
в соответствии с валентностью Q, T, U и V каждый независимо означает CH, CH₂, N, NH, O или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R^4 в каждом случае независимо означает галоген, цианогруппу, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил,

гидроксициклоалкил, аминциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероариалкилоксигруппу, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

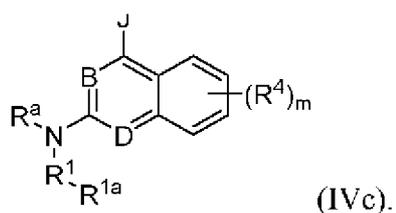
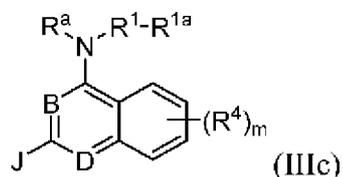
m означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IIIb) или формулой (IVb):

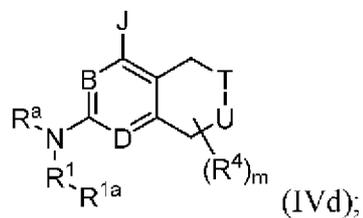
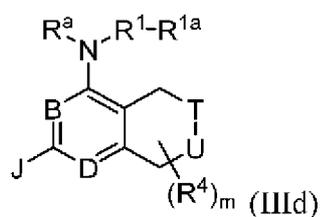


где Q означает CH или N; и V означает CH или N. В некоторых вариантах осуществления Q означает N и V означает CH. В альтернативных вариантах осуществления Q означает CH и V означает N.

В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IIIc) или формулой (IVc):

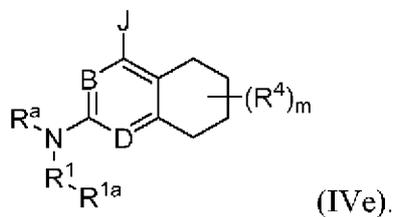
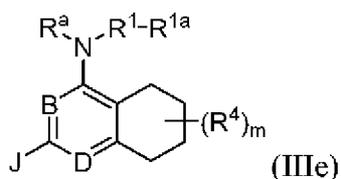


В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IIIId) или формулой (IVd):



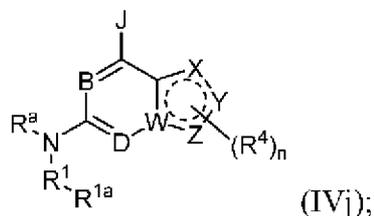
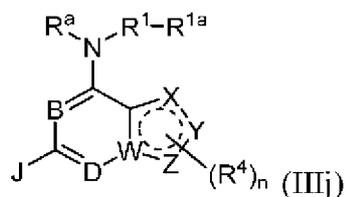
где T означает CH₂, NH, O или SO₂; и U означает CH₂, NH, O или SO₂. В некоторых вариантах осуществления T означает NH; и U означает CH₂. В других вариантах осуществления T означает CH₂ и U означает NH.

В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (III e) или формулой (IV e):



В любой из формул (III a), (IV a), (III b), (IV b), (III c), (IV c), (III d), (IV d), (III e) и (IV e) в некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (III j) или формулой (IV j):



в которой:

W означает C или N;

в соответствии с валентностью X, Y и Z каждый независимо означает CH, CH₂, CO, N, NH, O, S или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо означает галоген, цианогруппу, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксициклоалкил, аминоциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, или -S(O)₂R⁵;

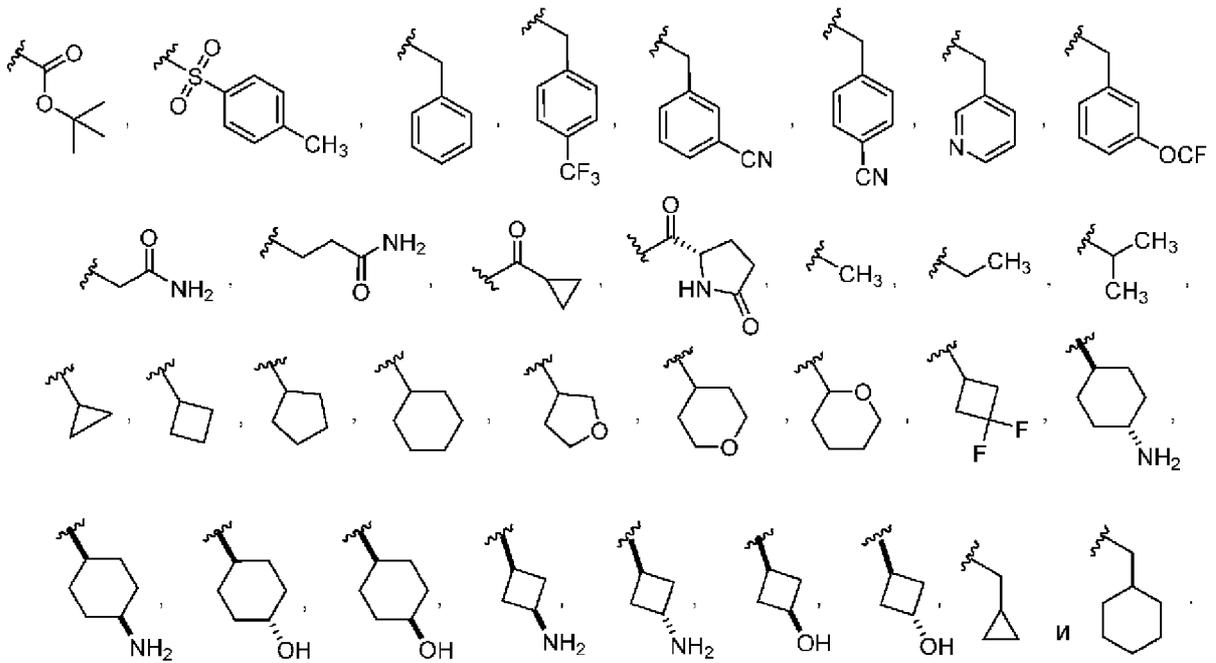
n означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ в каждом случае независимо означает галоген, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, или -S(O)₂R⁵.

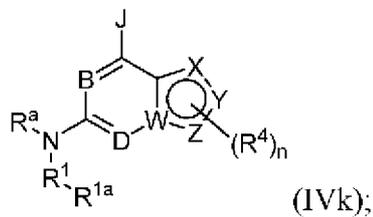
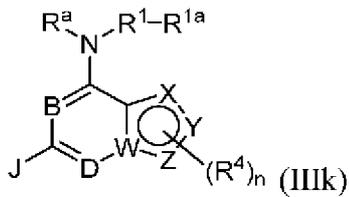
В некоторых вариантах осуществления R⁴ в каждом случае независимо означает галогенциклоалкил, гидроксициклоалкил, аминоциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, или гетероарилалкилоксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления один из X, Y или Z означает NR⁴.

В некоторых таких вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, включающей:

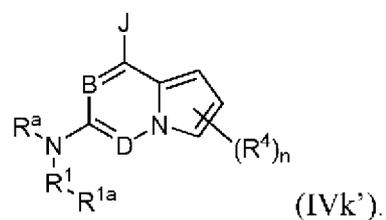
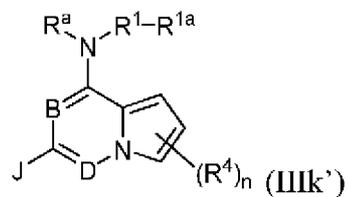


В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IIIk) или (IVk):

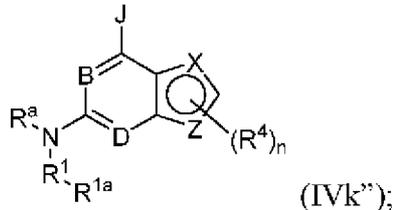
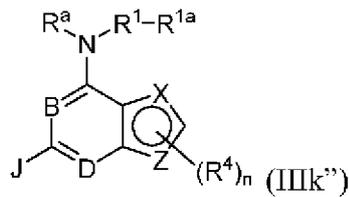


где X, Y и Z каждый независимо означает CH, N, NH, O, S или SO₂.

В других вариантах осуществления соединение описывается формулой (IIIk') или (IVk'):



В некоторых вариантах осуществления соединение описывается формулой (IIIk") или (IVk"):

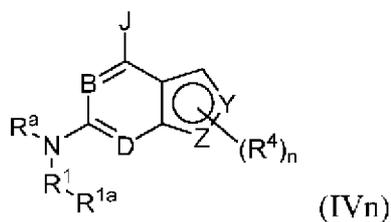
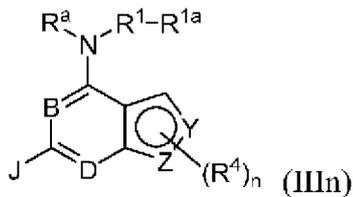


где по меньшей мере один из X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IIIk") и (IVk"), один из X и Z выбран из группы, включающей O, NH и S; и другой из X и Z означает CH. Например, X можно выбрать из группы, включающей O, NH и S. Альтернативно, Z можно выбрать из группы, включающей O, NH и S.

В других вариантах осуществления соединений формулы (IIIk") и (IVk") каждый X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S. Например, один из X и Z означает N и другой из X и Z означает NH.

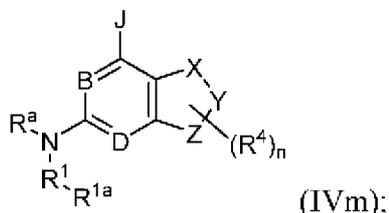
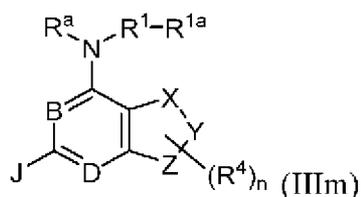
В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (III_n) или (IV_n):



где каждый из Y и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

В некоторых вариантах осуществления Y означает N и Z означает NH.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулой (III_m) или (IV_m):



где X, Y и Z каждый независимо означает CH₂, CO, NH, O, S или SO₂.

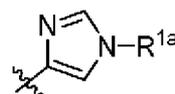
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III m) или (IV m) каждый X, Y и Z означает CH₂. В альтернативных вариантах осуществления один из X, Y и Z означает N или O.

В любой из формул (III j), (IV j), (III k), (IV k), (III k'), (IV k'), (III k''), (IV k''), (III m) и (IV m) в некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1.

В любом из прешествующих вариантов осуществления R⁴, если он содержится, можно выбрать из группы, включающей необязательно замещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил и (гетероциклоалкил)алкил.

В любом из прешествующих вариантов осуществления R^a может означать H.

В некоторых вариантах осуществления R¹ означает азотсодержащий гетероарилен, такой как 5-членный азотсодержащий гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления R¹ означает имидазолин.



В некоторых вариантах осуществления -R¹-R^{1a} означает

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает H.

Альтернативно, R^{1a} может означать необязательно замещенный фенил. В частности, R^{1a} может означать фенил, замещенный одним или большим количеством галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, -C(O)NH₂, гидроксилалкил, галогеналкил, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, циклоалкил, -C(O)алкил, -C(O)O-алкил, гетероциклоалкил, -C(O)NH(алкил), -C(O)N(алкил)₂, -C(O)гетероциклоалкил, -C(O)(пропионил), -C(O)NH((циклоалкил)алкил), или -C(O)NH(циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает фенил, замещенный двумя или большим количеством алкоксигрупп. Предпочтительно, R^{1a} означает 3,4,5-триметоксифенил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает замещенный фенил, где два соседних заместителя фенила, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо. Например, R^{1a} может означать фенил, где два соседних заместителя образуют конденсированное

необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, такое как 1,4-диоксан или 1,3-диоксолан.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает необязательно замещенный гетероарил, такой как хинолин.

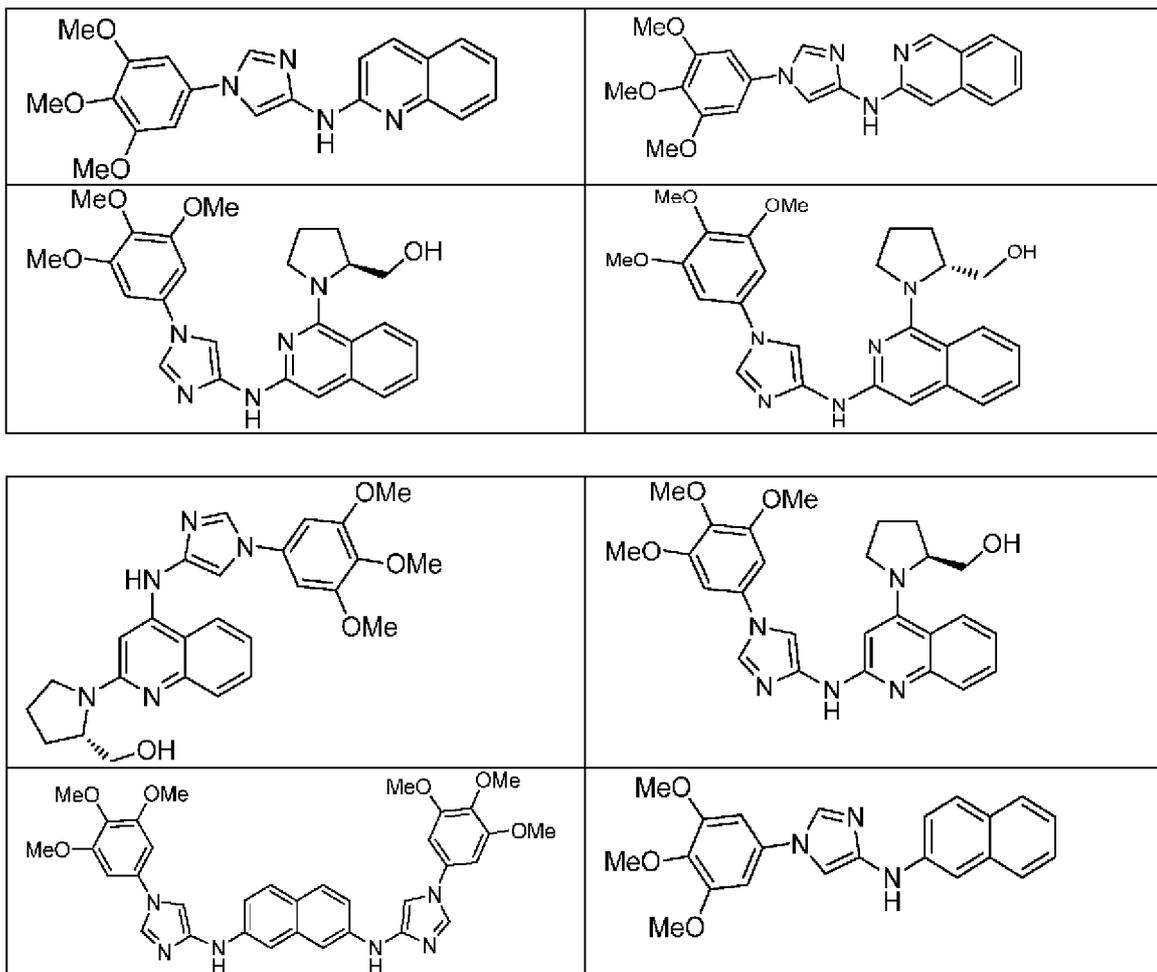
В некоторых вариантах осуществления J означает арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

В альтернативных вариантах осуществления J означает $-NR^2R^3$.

В некоторых таких вариантах осуществления R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, например, пирролидин кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} .

В некоторых таких вариантах осуществления R^{2a} , в каждом случае независимо может означать $-C(O)NH_2$, $-C(O)R^5$, гидроксиалкил, гетероарил или арил; предпочтительно $-C(O)NH_2$ или гидроксиалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, выбрано из группы, включающей соединения, представленные в следующей таблице:



Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, каждая из которых содержит одно или большее количество соединений, предлагаемых в настоящем

изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый инертный носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает множество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый инертный носитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, также включает по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство, не являющееся соединением, предлагаемым в настоящем изобретении. По меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство может представлять собой средство, применимое для лечения заболевания или патологического состояния, для которого благоприятно ингибирование ALK2 киназы.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить путем объединения одного или большего количества соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или большим количеством дополнительных фармацевтически активных средств.

Способы применения

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые применимы для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, для лечения которого полезно ингибирование ALK2 киназы.

В некоторых объектах настоящее изобретение относится к способу ингибирования ALK2 киназы, включающим введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, (например, соединения формулы (I), (II), (III) или (IV)), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых объектах настоящее изобретение относится к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых объектах настоящее изобретение относится к способам лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающим стадию введения нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, включающему стадию введения нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления рак включает опухоли центральной

нервной системы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак кожи (включая базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному и меланому), рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, тестикулярный рак, рак щитовидной железы, астроцитомы, глиомы, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, рак почки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак гортани, рак околоушной железы, рак желчных путей, рак прямой кишки, рак эндометрия, аденокарциномы, мелкоклеточные карциномы, нейробластомы, мезотелиомы, адренокортикальные карциномы, эпителиальные карциномы, десмоидные опухоли, десмопластические мелкокруглоклеточные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли семейства саркомы Юинга, герминомы, гептобластомы, печеночно-клеточные карциномы, нерабдомиосаркома, саркомы мягких тканей, остеосаркомы, периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли, ретинобластомы, рабдомиосаркомы и опухоли Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления раком является глиома, такая как диффузная внутренняя глиома варолиева моста.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения любого заболевания или патологического состояния, для лечения которого полезно ингибирование ALK2 киназы, и это означает, что при таком заболевании или патологическом состоянии желательно уменьшить активность ALK2 киназы. Например, может быть желательно уменьшить активность ALK2 киназы при условиях неподходящей активации или гиперактивации ALK2 киназы.

Препараты, пути введения и дозировка

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли, можно приготовить, как фармацевтические композиции и вводить млекопитающему, такому как пациент-человек, в различных формах, адаптированных для выбранного пути введения, например, перорально или парентерально, путем внутривенного, внутривнутрибрюшинного, внутримышечного, местного или подкожного введения. Дополнительные пути введения также входят в объем настоящего изобретения.

Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить системно, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем, таким как инертный разбавитель или усваиваемый пищевой носитель. Они могут быть помещены в капсулы с оболочкой из мягкого или твердого желатина, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу, входящую в диету пациента. Для перорального терапевтического введения, активное соединение (т. е. соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль) можно объединить с одним или большим количеством инертных наполнителей и использовать в виде проглатываемых таблеток, трансбуккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т. п. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Содержание в

композициях и препаратах, разумеется, может меняться и предпочтительно составляет от примерно 2% до примерно 60% в пересчете на массу данной разовой дозированной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически применимых композициях является таким, чтобы была обеспечена эффективная доза.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т. п. такое могут содержать следующие разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, камедь акации, кукурузный крахмал или желатин; инертные наполнители, такие как дикальцийфосфат; разрыхляющий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или вкусовое вещество, такое как мята, винтергреновое масло, или вишневое вкусовое вещество. Если формой разовой дозы является капсула, она в дополнение к материалам указанного выше типа может содержать жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут содержаться для образования покрытий или другой модификации физической формы твердой разовой дозированной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут содержать покрытие из желатина, воска, шеллака или сахара и т. п. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и вкусовое вещество, такое как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Разумеется, любой материал, использующийся для приготовления любой разовой дозированной формы должен быть фармацевтически приемлемым и в основном нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение можно включить в препараты и устройства замедленного высвобождения.

Активное соединение также можно вводить внутривенно или внутривентриально путем вливания или инъекции. Растворы активного соединения можно получить в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно в смеси с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также можно получить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смеси и в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предупреждения роста микроорганизмов.

Фармацевтические дозированные формы, подходящие или вливания, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активное соединение, которые пригодны для получения пригодных для немедленного приема стерильных растворов или дисперсий для вливания или инъекции, необязательно капсулированных в липосомах. Во всех случаях конечная дозированная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной при условиях изготовления и хранения. Жидкий носитель или разбавитель может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т. п.), растительные масла, нетоксичные глицероловые сложные эфиры и подходящие их смеси. Надлежащую

текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии или путем использования поверхностно-активных веществ. Предупреждение воздействия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и фунгицидных агентов, таких как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тимеросал и т. п. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекции можно обеспечить путем использования в композициях агентов, задерживающих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекции получают путем включения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекции методики приготовления могут включать вакуумную сушку и методики сушки вымораживанием, которые дают порошок активного соединения с дополнительным желательным ингредиентом, содержащихся в полученных ранее стерилизацией фильтрованием растворах.

Для местного введения соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в чистом виде, т. е. если они являются жидкостями. Однако обычно желательно наносить их на кожу в виде композиций или препаратов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Применимые твердые носители включают тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т. п. Применимые жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли можно растворить или диспергировать при эффективном содержании, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Вспомогательные вещества, такие как отдушки и дополнительные противомикробные средства, можно добавить для оптимизации характеристик для данного случая применения. Полученные жидкие композиции можно наносить из впитывающих подушечек, применяющихся для пропитывания бинтов и других повязок, или наносить путем опрыскивания на пораженный участок с помощью опрыскивателей с насосом или аэрозольных опрыскивателей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные материалы, также можно использовать с жидкими носителями для приготовления пригодных для намазывания паст, гелей, мазей, мыла и т. п., для нанесения непосредственно на кожу пользователя.

Примеры применимых дерматологических композиций, которые можно

использовать для доставки соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей, на кожу, известны в данной области техники; например, см. Jacquet et al. (патент U.S. № 4608392; включенный в настоящее изобретение в качестве ссылки), Geria (патент U.S. № 4992478; включенный в настоящее изобретение в качестве ссылки), Smith et al. (патент U.S. № 4559157; включенный в настоящее изобретение в качестве ссылки) и Wortzman (патент U.S. № 4820508; включенный в настоящее изобретение в качестве ссылки).

Применимые дозы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей, можно определить, по меньшей мере в начале, путем сопоставления их *in vitro* активности и *in vivo* активности в моделях на животных. Методики экстраполяции эффективных доз для мышей и других животных на значения для людей известны в данной области техники; например, см. патент U.S. № 4938949 (включенный в настоящее изобретение в качестве ссылки).

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, необходимое для применения для лечения, меняется не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или соли, но и от пути введения, природы подвергающегося лечению патологического состояния и возраста и состояния пациента и в конечном счете его выбирает лечащий врач или клиницист.

Однако обычно подходящая доза находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например, от примерно 3 до примерно 90 мг/кг массы тела в сутки, от примерно 6 до примерно 75 мг/кг массы тела в сутки, от примерно 10 до примерно 60 мг/кг массы тела в сутки, или от примерно 15 до примерно 50 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли с удобством можно приготовить в виде разовой дозированной формы; например, содержащий от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг, или от 50 до 500 мг активного соединения в разовой дозированной форме. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, включающей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, приготовленное в такой разовой дозированной форме. Желательную дозу с удобством можно включить в одну дозу или в разделенные дозы для введения с подходящими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или большего количества субдоз в сутки. Саму субдозу можно дополнительно разделить, например, на некоторое количество отдельных проводимых с небольшими промежутками введений.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить в комбинации с другими терапевтическими средствами, например, с другими средствами, которые применимы для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, для лечения которого полезно ингибирование ALK2 киназы.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с задержкой по

времени, отложенного высвобождения или пролонгированного высвобождения, такие как хорошо известные в данной области техники. Такие системы могут исключить повторное введение активного соединения, делать его более удобным для пациента и врача. Множество типов систем доставки имеются и известны специалистам с общей подготовкой в данной области техники. Может быть желательным применение имплантатов с длительным замедленным высвобождением. Длительное высвобождение при использовании в настоящем изобретении означает, что система доставки или имплантат устроены и приспособлены для доставки терапевтических количеств активного соединения в течение не менее 30 суток и предпочтительно 60 суток.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемая соль, готовят для внутриглазного введения, например, прямой инъекции или введения во внутриглазное медицинское устройство или вместе с ним.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли, можно приготовить для внедрения в медицинское устройство, которое может включать любой из множества обычных имплантатов, стентов, включая стент-имплантаты, катетеров, баллонов, корзиночек или другое устройство, которое можно надолго поместить или вживить в полость тела. В качестве конкретного примера было бы желательно иметь устройства и способы, которые могут обеспечить доставку соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей в участок организма, который лечили оперативным путем.

В типичных вариантах осуществления соединения, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль можно внедрить в медицинское устройство, такое как стент, и доставить на участок лечения для лечения части организма.

Стенты использовали в качестве средства доставки терапевтических средств (т. е. лекарственных средств). Внутрисосудистые стенты обычно вживляют в коронарные или периферические сосуды. Конструкции стентов включают приведенные в патенте U.S. № 4733655 (Palmaz), в патенте U.S. № 4800882 (Gianturco) или в патенте U.S. № 4886062 (Wiktor). Такие конструкции включают металлические и полимерные стенты, а также самораскрывающиеся и баллонорасширяющиеся стенты. Стенты также можно использовать для доставки лекарственного средства на участок взаимодействия с сосудистой сетью, как раскрыто, например, в патенте U.S. № 5102417 (Palmaz), в патенте U.S. № 5419760 (Narciso, Jr.), в патенте U.S. № 5429634 (Narciso, Jr.) и в заявках на международные патенты №№ WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center).

Термин "внедренное" означает, что активное соединение нанесено в виде покрытия, адсорбировано, помещено в или иным образом включено в устройство с помощью методик, известных в данной области техники. Например, активное соединение можно внедрить и высвободить из ("матричного типа") или окружить и высвободить из ("резервуарного типа") полимерных материалов, которые образуют покрытие или

охватывают медицинское устройство. В последнем примере активное соединение можно включить в полимерные материалы или связать с полимерными материалами с помощью одной или большего количества методик получения таких материалов, известных в данной области техники. В других препаратах активное соединение можно связать с поверхностью медицинского устройства без необходимости нанесения покрытия, например, с помощью разрывающихся связей и высвободить во времени или можно извлекать с помощью активных механических или химических процессов. В других препаратах активное соединение можно использовать в постоянно иммобилизованной форме, которая предоставляет активное соединение на месте имплантации.

В некоторых вариантах осуществления активное соединение можно включить в полимерные композиции во время образования биологически совместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. Покрытия, образованные из этих соединений, обычно гомогенны и применимы для ряда устройств, предназначенных для имплантации.

Полимером может быть биологически стабильный или биологически абсорбирующийся полимер в зависимости от желательной скорости высвобождения или желательной степени стабильности полимера, но часто биологически абсорбирующийся полимер является подходящим для этого варианта осуществления, поскольку, в отличие от биологически стабильного полимера, он обычно не содержится через длительное время после имплантации и поэтому не вызывает какой-либо нежелательной хронической местной реакции. Биологически абсорбирующиеся полимеры, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются только ими, следующие: поли(L-молочная кислота), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-со-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), поли(гидроксibuтират-со-валерат), полидиоксанон, полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевая кислота), поли(D-молочная кислота), поли(L-молочная кислота), поли(D, L-молочная кислота), поли(D, L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевая кислота-со-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), полифосфозэфир, полифосфозэфируретан, поли(аминокислоты), цианакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополимеры простой эфир - сложный эфир (например, PEO/PLA), полиалкилен оксалаты, полифосфазены и биологические молекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-эпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианакрилаты, сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биологически абсорбирующиеся полимеры, известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биологически стабильные полимеры, приводящие к относительно слабой хронической реакции ткани, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, и другие полимеры также можно использовать, если они могут растворяться и отверждаться или полимеризоваться в медицинском устройстве, такие как полиолефины, полиизобутилен и сополимеры этилен-альфа-олефин; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенидные полимеры и

сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметилловый эфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливинилкетоны; поливинильные ароматические соединения, такие как полистирол, поливиниловые сложные эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и олефинами, такие как сополимеры этилен-метилметакрилат, сополимеры акрилонитрил-стирол, смолы ABS и сополимеры этилен-винилацетат; сополимеры пирана; полигидроксипропилметакриламид-фенол; полигидроксиэтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; простые полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; триацетат вискозы; целлюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; ацетат-бутират целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; простые эфиры целлюлозы; и карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы можно превратить в формованные изделия, такие как трубки, стенты, трубы, протезы и т. п.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, связывают с полимером или полупроницаемой полимерной матрицей, которая сформирована в виде стента или устройства стент-имплантат.

Обычно полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства по методике центрифугирования, погружения или опрыскивания. Для этой цели также можно использовать дополнительные методики, известные в данной области техники. Методики опрыскивания включают традиционные методики, а также методики микроосаждения с дозатором типа сопла для распыления краски. Кроме того, полимер можно осадить на имплантируемое устройство с использованием фотолитографии для помещения полимера только на заданные участки устройства. Это нанесение покрытия на устройство приводит к образованию равномерного слоя вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных исследуемых веществ через покрытие устройства.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль готовят для высвобождения из полимерного покрытия в среду, в которую помещено медицинское устройство. Предпочтительно, если активное соединение высвобождается регулируемым образом в течение увеличенного периода времени (например, в течение месяцев) при использовании по меньшей мере одной из нескольких хорошо известных методик, включающих полимерные носители или слои для регулирования элюирования. Некоторые из этих методик описаны в заявке на патент U.S. 2004/0243225A1, полное раскрытие которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Кроме того, как показано, например, в патенте U.S. № 6770729, полное раскрытие

которого во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, реагенты и условия реакции полимерных композиций можно изменять, так чтобы было можно регулировать высвобождение активного соединения из полимерного покрытия. Например, коэффициент диффузии для одного или большего количества полимерных покрытий можно изменять для регулирования высвобождения активного соединения из полимерного покрытия. В развитие этой темы следует отметить, что можно регулировать коэффициент диффузии для одного или большего количества полимерных покрытий для изменения способности исследуемого вещества, которое содержится в среде, в которую помещено медицинское устройство (например, исследуемого вещества, которое облегчает разложение или гидролиз некоторой части полимера), получать доступ к одному или большему количеству компонентов в полимерной композиции (и например, тем самым изменять высвобождение активного соединения из полимерного покрытия). Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает устройство, содержащее множество полимерных покрытий, каждое из которых обладает множеством коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления настоящего изобретения высвобождение активного соединения из полимерного покрытия можно изменять с помощью множества полимерных покрытий.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения высвобождение активного соединения из полимерного покрытия регулируют путем изменения одной или большего количества характеристик полимерной композиции, таких как наличие одного или большего количества эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, значения pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции можно сделать такими, чтобы происходило высвобождение активного соединения в ответ на снижение pH полимерной композиции.

Наборы

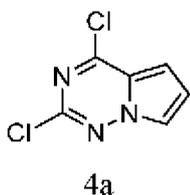
Настоящее изобретение также относится к набору, включающему соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, упаковочный материал и инструкции для введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического средства или средств млекопитающему для лечения или предупреждения заболевания или патологического состояния, для лечения которого полезно ингибирование ALK2. В одном варианте осуществления млекопитающим является человек.

Специалисты с общей подготовкой в родственных областях техники должны понимать, что другие подходящие модификации и изменения композиций и способов, описанных в настоящем изобретении, очевидны из описания настоящего изобретения, приведенного выше с учетом информации, известной специалисту с общей подготовкой в данной области техники, и они могут быть выполнены без отклонения от объема настоящего изобретения или любого его варианта осуществления.

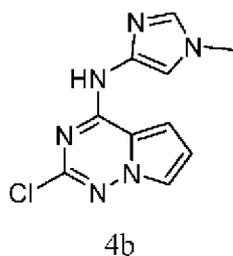
ПРИМЕРЫ

После подробного описания настоящего изобретения оно станет понятнее со ссылкой на следующие примеры, которые предназначены только для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения. В части 1 описан синтез типичных соединения, предлагаемые в настоящем изобретении. В части 2 описано получение различных типичных 3-замещенных-(4-амино-1H-имидазол-1-ильных) реагентов. В части 3 приведены данные биологического анализа типичных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Для задач настоящего изобретения числовые параметры "пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин" и "пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин" и т. п. в контексте химического названия, приведенного для соединения, раскрытого в настоящем изобретении, являются синонимами и поэтому могут использоваться и иногда используются взаимозаменяемым образом. В качестве неограничивающего примера химические названия "2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин" и "2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин" оба означают соединение, обладающее следующей структурой:

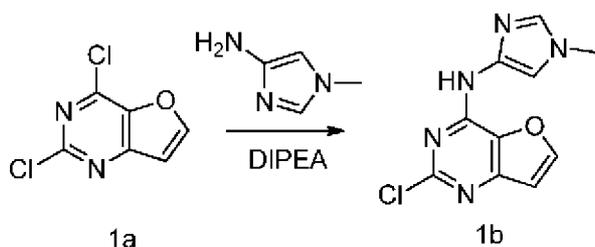


В качестве другого неограничивающего примера химические названия "2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин" и "2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин" оба означают соединение, обладающее следующей структурой:



Часть 1: Синтез содержащих имидазол ингибиторов ALK2 киназы

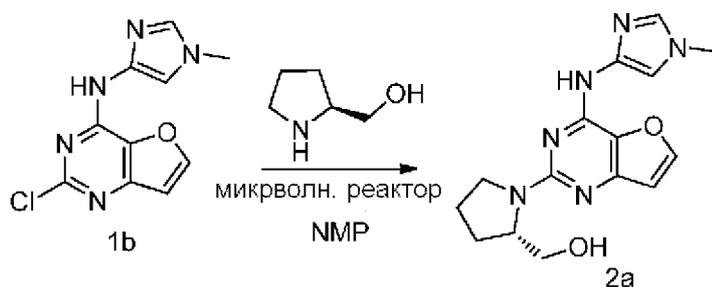
Схема 1



Получение 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (1b)

К раствору 2,4-дихлорфуоро[3,2-d]пиримидина (1a) (0,71 г, 3,74 ммоль; CAS # 956034-07-4) в 2-пропанол (20 мл) добавляли DIPEA (1,63 мл, 9,36 ммоль), 1-метил-1H-имидазол-4-амингидрохлорид (0,5 г, 3,74 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха и полученный остаток растирали с водой. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (1b) (550 мг, 59% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 250,3 (M+1), 272,3, 274,3 (M+Na), (ES-): 248,2 (M-1).

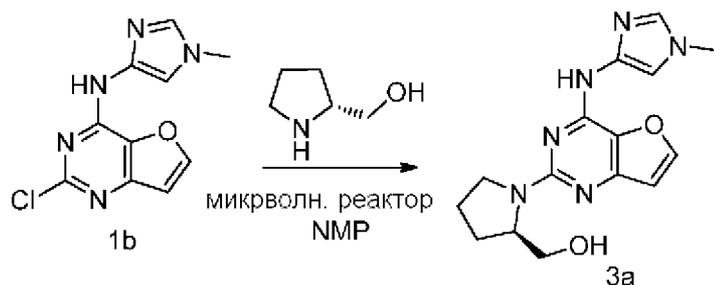
Схема 2



Получение (S)-1-(4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (2a)

При перемешивании суспензию 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (1b) (100 мг, 0,40 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (122 мг, 1,20 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (1 мл) нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали рассолом (2×20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью устройства combiflash (силикагель, 12 г, при элюировании смесью хлороформ/СМА-80) и получали (S)-1-(4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (2a) (43 мг, 34% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,00 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,94 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,13 (s, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H), 2,07-1,83 (m, 4H); MS (ES+): 315,4 (M+1), 337,5 (M+Na), (ES-): 313,4 (M-1). Чистота по данным HPLC: 98,70%.

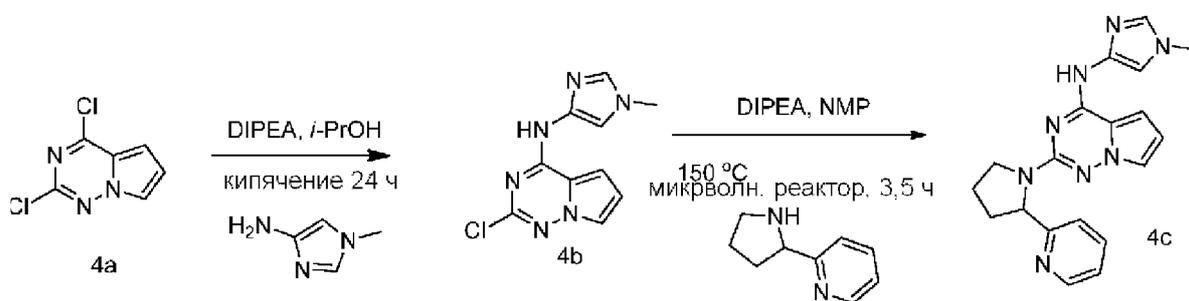
Схема 3



Получение (R)-(1-(4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (3a)

Реакция 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (1b) (100 мг, 0,40 ммоль) с (R)-пирролидин-2-илметанола (122 мг, 1,20 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, представленной на схеме 2, после обработки и очистки давала (R)-(1-(4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (3a) (65 мг, 52% выход) в виде темно-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,00 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,93 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,13 (s, 1H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H), 2,06-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 315,4 (M+1), 337,4 (M+Na), (ES-): 313,3 (M-1).

Схема 4



Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (4c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b)

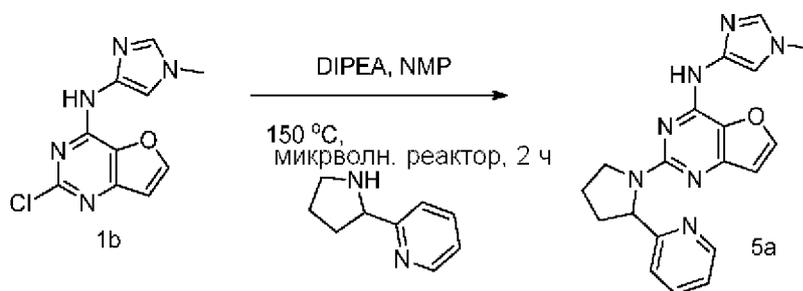
Соединение 4b получали из соединения 4a по методике, описанной в публикации Mastalerz, Harold et al; в PCT Int. Appl., WO 2008/005956, 10 Jan 2008 (включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Это давало 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (4b) в виде твердого вещества неопределенного бледного цвета; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, $J=4,5$, 1,5 Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=4,4$, 2,6 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H); MS (ES+): 249,3 (M+1), 271,3 (M+Na); MS (ES-): 247,2(M-1).

Стадия 2: Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (4c)

Соединение 4c получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (100 мг, 0,40 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (179 мг, 1,21 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%]] N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (4c) (50 мг, 35% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,67-8,56 (m, 1H), 7,67 (td, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H),

7,28-7,15 (m, 2H), 7,06 (dd, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 6,86-6,67 (m, 1H), 6,36 (dd, J=4,4, 2,5 Гц, 1H), 5,29 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,81 (t, J=9,0 Гц, 1H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,46-2,24 (m, 1H), 2,09-1,75 (m, 3H); MS (ES+): 361,5 (M+1); MS (ES-) 359,4 (M-1).

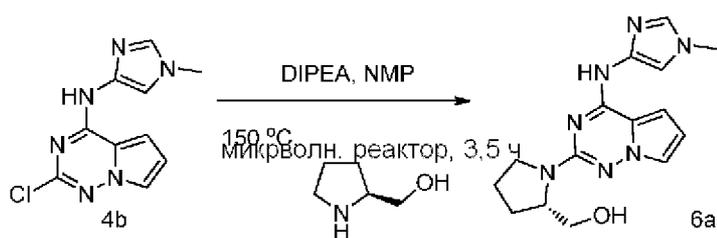
Схема 5



Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (5a)

Соединение 5a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (1b) (100 мг, 0,40 ммоль), DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль) и 2-(пирролидин-2-ил)пиридингидрохлорида (148 мг, 0,8 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (5a) (22 мг, 15% выход) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,83 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (td, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,84-6,67 (m, 1H), 6,67-6,44 (m, 1H), 5,29 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,78-3,60 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,06-1,74 (m, 3H); MS (ES+): 362,4 (M+1), 384,5 (M+Na).

Схема 6

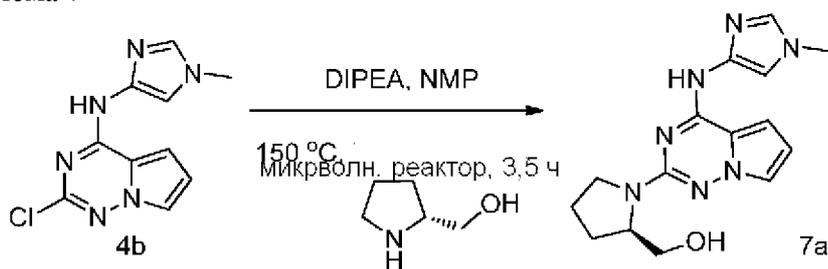


Получение (S)-(1-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (6a)

Соединение 6a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (50 мг, 0,2 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (61 мг, 0,6 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,6 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 40%] (S)-(1-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (6a) (34 мг, 54% выход); ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 7,47 (s,

2H), 7,35 (dd, J=2,4, 1,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,36 (dd, J=4,4, 2,4 Гц, 1H), 4,81 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,12-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 314,4 (M+1); MS (ES-): 312,4 (M-1).

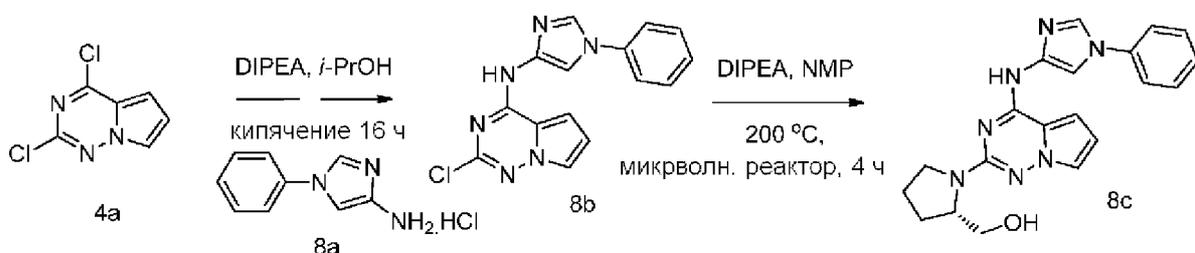
Схема 7



Получение (R)-(1-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (7a)

Соединение 7a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (50 мг, 0,2 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (61 мг, 0,6 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,6 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 40%] (R)-(1-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (7a) (27 мг, 43% выход); ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,35 (dd, J=2,5, 1,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,36 (dd, J=4,4, 2,4 Гц, 1H), 4,81 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 2H), 2,11-1,78 (m, 4H); MS (ES+): 314,5 (M+1), 336,5 (M+Na).

Схема 8



Получение (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (8c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (8b)

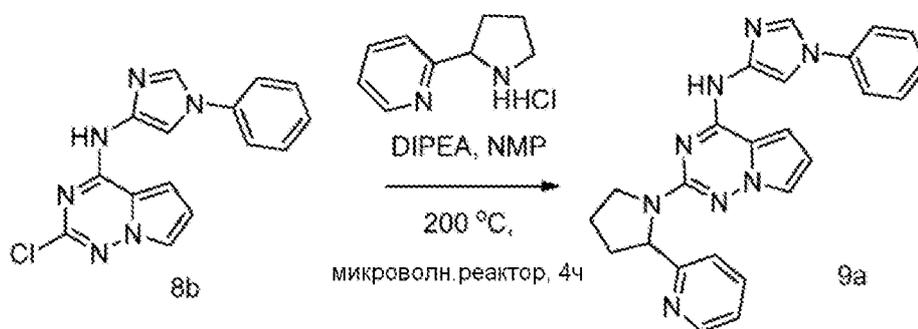
Соединение 8b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (240 мг, 1,28 ммоль; CAS # 918538-05-3) в 2-пропаноле (5 мл) с использованием DIPEA (0,67 мл, 3,83 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амина.HCl (8a) (250 мг, 1,28 ммоль; получали по методике, описанной в публикации Sakamoto, Toshihiro et al в *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(14), 5015-5026; 2009 и Francini, Cinzia Maria et al; в *Chem. Med. Chem*, 10(12), 2027-2041). Это давало 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (8b) (302 мг, 76% выход);

^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,35-8,18 (m, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,56 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 6,80-6,66 (m, 1H); MS (ES+): 311,3 (M+1); MS (ES-): 309,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (8с)

Соединение 8с получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (8b) (100 мг, 0,32 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (98 мг, 0,97 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 40%] (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (8с) (29 мг, 24% выход), соль с TFA в виде бледно-бежевого твердого вещества (получен очисткой на колонке с обращенной фазой конечного соединения с использованием 0,1% TFA в смеси ацетонитрил/вода в качестве подвижной фазы); ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,51 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,48-6,31 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 1H), 3,44-3,28 (m, 2H), 2,15-1,78 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -74,29; MS (ES+): 376,5 (M+1); MS (ES-): 374,4 (M-1), 410,4 (M+Cl).

Схема 9

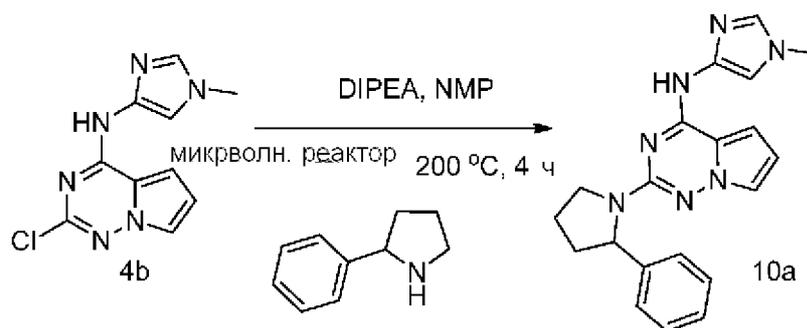


Получение N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (9а)

Соединение 9а получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (8b) (100 мг, 0,32 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридингидрохлорида (149 мг, 0,81 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,61 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 40%] N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (9а) (27 мг, 20% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26-8,08 (m, 1H), 8,04-7,76 (m, 1H), 7,67-7,52 (m, 6H), 7,49-7,34 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,42 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 5,47 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,53-2,36 (m,

1H), 2,14-1,73 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -74,26; MS (ES+): 423,5 (M+1), 445,5 (M+Na); MS (ES-): 421,4 (M-1).

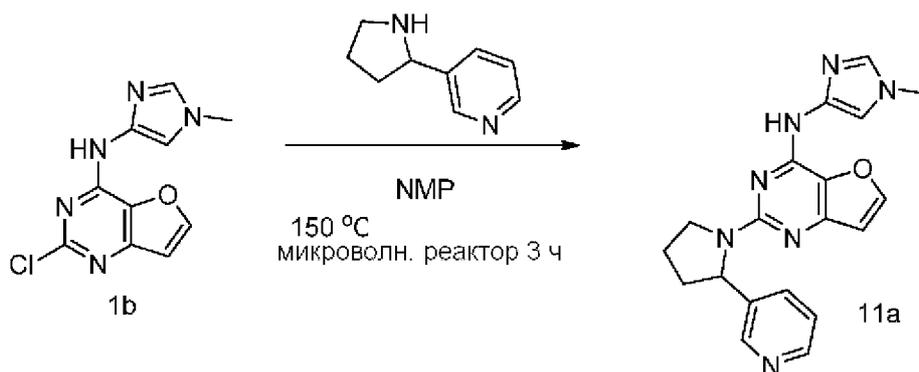
Схема 10



Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (10a)

Соединение 10a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (80 мг, 0,32 ммоль), 2-фенилпирролидина (142 мг, 0,97 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 40%] N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (10a) (31 мг, 27% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,20 (s, 1H), 7,41-7,25 (m, 6H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,05 (dd, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 6,78-6,66 (m, 1H), 6,35 (dd, J=4,4, 2,4 Гц, 1H), 5,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,01-1,76 (m, 3H); MS (ES+): 360,5 (M+1), 382,5 (M+Na); MS (ES-): 358,4 (M-1), 394,5 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,75%.

Схема 11

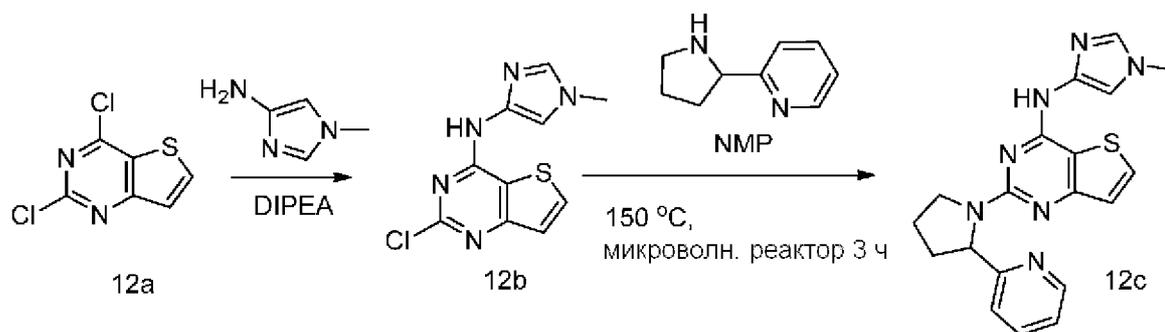


Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (11a)

Соединение 11a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (1b) (100 мг, 0,4 ммоль), 3-(пирролидин-2-ил)пиридина (119 мг, 0,8 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде в диапазоне 0-

100%] N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (11a) (23 мг, 16% выход) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,54 (s, 1H), 8,41 (dd, $J=4,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=7,8, 4,7$ Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,70-6,30 (m, 1H), 5,35 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,98-3,81 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,02-1,73 (m, 3H); MS (ES+): 362,5 (M+1), 384,5 (M+Na), 745,8 (2M+Na), (ES-): 360,4 (M-1).

Схема 12



Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (12c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (12b)

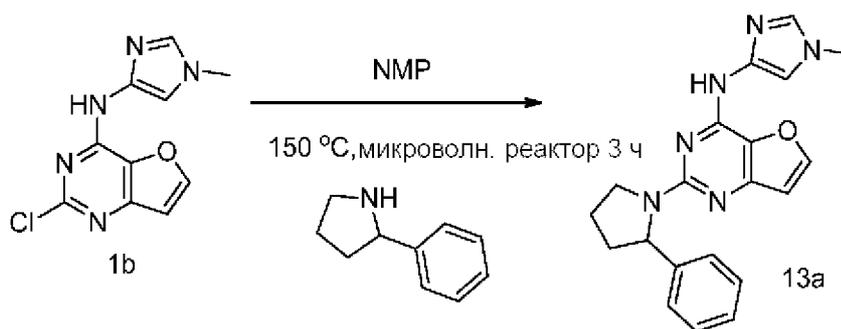
Соединение 12b получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (0,31 г, 1,5 ммоль; CAS # 16234-14-3) в 2-пропанол (10 мл) с использованием 1-метил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (0,2 г, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,74 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью СМА-80 в хлороформе) 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (12b) (165 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,21 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 266,3 (M+1), 288,3 (M+Na), (ES-): 264,2 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (12c)

Соединение 12c получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (12b) (100 мг, 0,38 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (167 мг, 1,13 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(диоксид кремния С-18, 30 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (12c) (86 мг, 61% выход) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,62 (s, 1H), 8,02-7,80 (m, 1H), 7,66 (td, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,05 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,34 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,01-3,84 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 1H), 3,64-3,43 (m, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,08-1,77 (m, 3H);

MS (ES+): 378,5 (M+1), 400,5 (M+Na), (ES-): 376,4 (M-1).

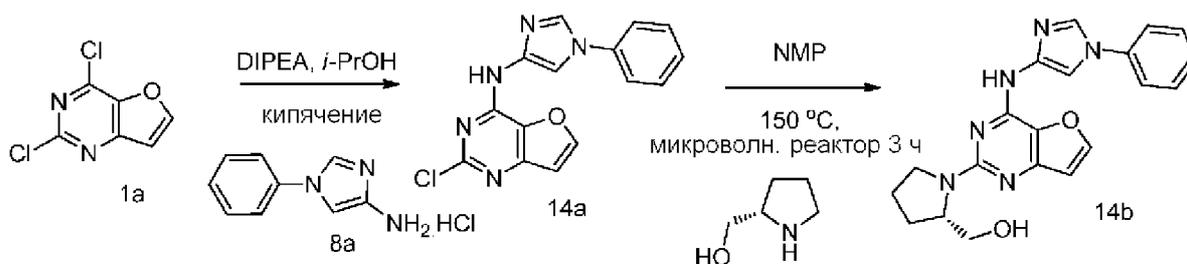
Схема 13



Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (13a)

Соединение 13a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (1b) (100 мг, 0,4 ммоль), 2-фенилпирролидина (147 мг, 1,0 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (13a) (8 мг, 6% выход) в виде бесцветного твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,33 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (d, J=5,6 Гц, 4H), 7,32-7,20 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,47 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,01-1,83 (m, 2H); MS (ES+): 361,5 (M+1).

Схема 14



Получение (S)-1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (14b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (14a)

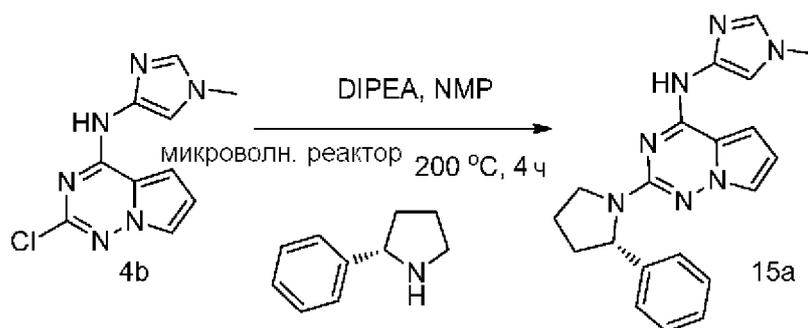
Соединение 14a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорфуоро[3,2-d]пиримидина (1a) (400 мг, 2,12 ммоль) в 2-пропанол (30 мл) с использованием DIPEA (0,92 мл, 5,29 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амина.HCl (8a) (414 мг, 2,12 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (14a) (267 мг, 41% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (d,

$J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,63-7,50 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,06 (d, $J=2,2$ Гц, 1H); MS (ES+): 312,3 (M+1), 334,3 (M+Na), 310,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (14b)

Соединение 14b получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина (14a) (100 мг, 0,32 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (81 мг, 0,8 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (14b) (65 мг, 54% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,18 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,80-7,64 (m, 2H), 7,51 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,00 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,20 (s, 1H), 3,85-3,69 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 2,09-1,83 (m, 4H); MS (ES+): 377,5 (M+1), (ES-): 375,4 (M-1).

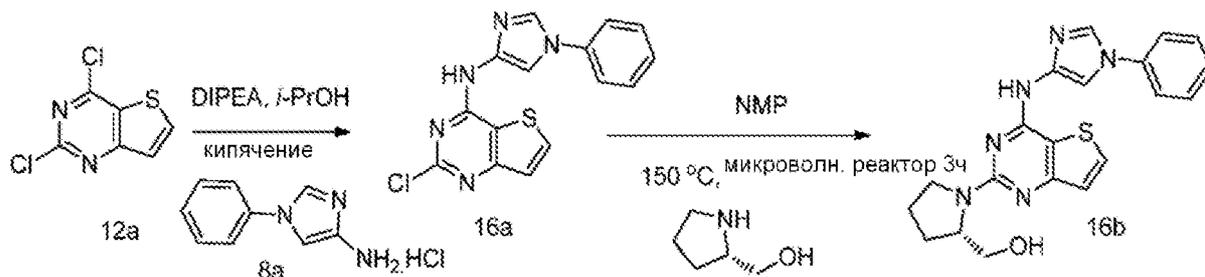
Схема 15



Получение (S)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (15a)

Соединение 15a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (80 мг, 0,32 ммоль), (S)-2-фенилпирролидина (142 мг, 0,97 ммоль), DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (15a) (42 мг, 36% выход) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,05 (dd, $J=4,3, 1,7$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,02-1,71 (m, 3H); MS (ES+): 360,5 (M+1), (ES-): 358,5 (M-1).

Схема 16



Получение (S)-1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (16b)

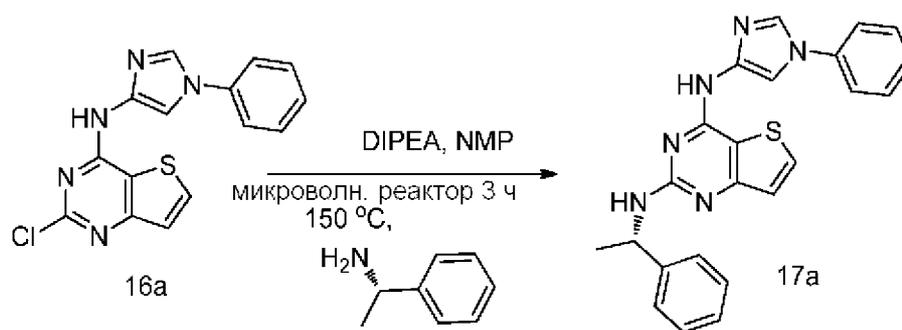
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (16a)

Соединение 16a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (500 мг, 2,44 ммоль) в 2-пропанол (30 мл) с использованием DIPEA (1,07 мл, 6,1 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амина.HCl (8a) (477 мг, 2,45 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (16a) (340 мг, 43% выход) в виде светло-розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,27 (s, 1H), 8,24 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H); MS (ES⁺): 328,3 (M+1) (ES⁻): 326,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (16b)

Соединение 16b получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (16a) (100 мг, 0,31 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (77 мг, 0,76 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (16b) (95 мг, 79% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,24 (s, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,70-3,45 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,12-1,78 (m, 4H); MS (ES⁺): 393,5 (M+1), 415,5 (M+Na), (ES⁻): 391,4 (M-1).

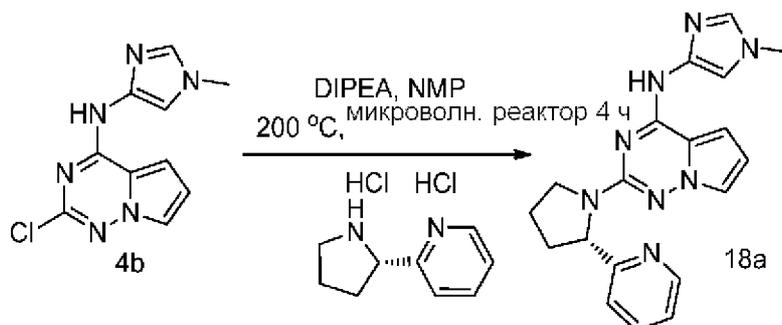
Схема 17



Получение (S)-N4-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)тиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (17a)

Соединение 17a получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (16a) (100 мг, 0,31 ммоль), (S)-1-фенилэтанамин (111 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,2 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-N4-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)тиено[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (17a) (65 мг, 52% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,33-8,16 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,57 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,48-7,30 (m, 3H), 7,33-7,19 (m, 3H), 7,22-7,07 (m, 1H), 7,04 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,32-5,16 (m, 1H), 1,50 (d, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ES+): 413,5 (M+1), (ES-): 411,5 (M-1); Чистота по данным HPLC: 91,57%.

Схема 18

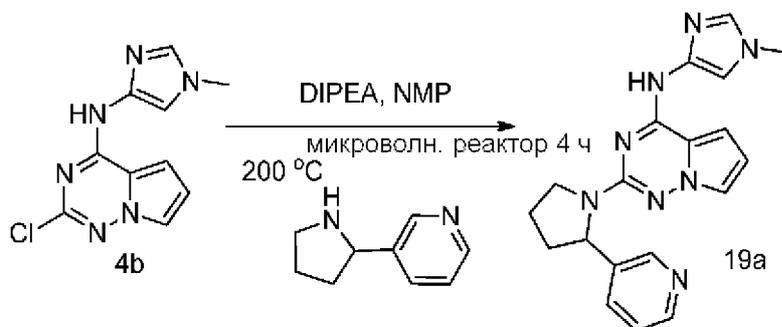


Получение (S)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (18a)

Соединение 18a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (100 мг, 0,4 ммоль), (S)-2-(пирролидин-2-ил)пиридиндигидрохлорида (98 мг, 0,44 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (18a) (11 мг, 8%

выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,66-8,56 (m, 1H), 7,67 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,75 (bs, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,29 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 3H); MS (ES+): 361,5 (M+1), 383,5 (M+Na).

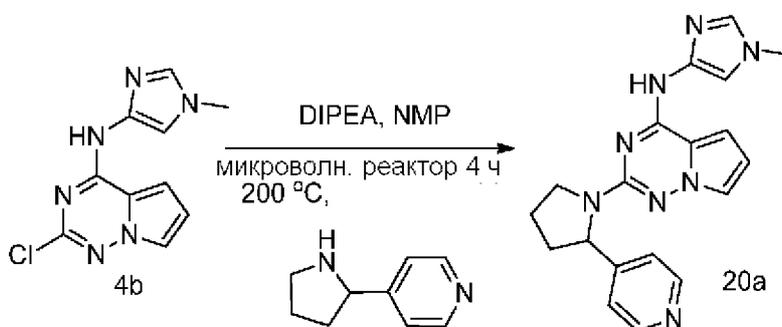
Схема 19



Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (19a)

Соединение 19a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (100 мг, 0,4 ммоль), 3-(пирролидин-2-ил)пиридина (119 мг, 0,804 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (19a) (11 мг, 8% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,66-8,56 (m, 1H), 7,67 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,75 (bs, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,29 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 3H); MS (ES+): 361,5 (M+1), 383,5 (M+Na).

Схема 20



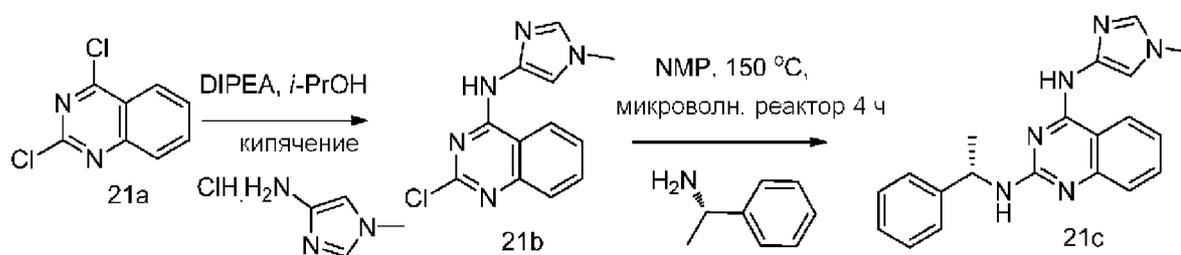
Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (20a)

Соединение 20a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-амин (4b) (100 мг, 0,4 ммоль), 4-(пирролидин-2-ил)пиридина (119 мг, 0,8 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 ,

N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20a) (23 мг, 16% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,55-8,42 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,07 (dd, $J=4,4$, 1,7 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,36 (dd, $J=4,5$, 2,4 Гц, 1H), 5,30 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,01-1,73 (m, 3H); MS (ES+): 361,5 (M+1), 383,5 (M+Na), (ES-): 359,4 (M-1).

Схема 21



Получение (S)-N4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)хиназолин-2,4-диамина (21c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (21b)

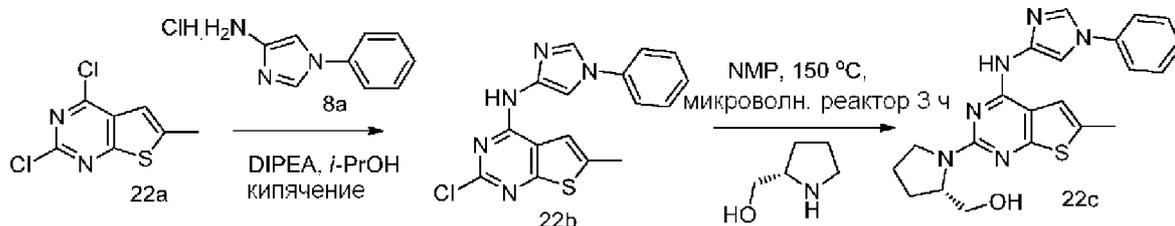
Соединение 21b получали по методике, описанной в публикации Su, Qibin et al в Journal of Medicinal Chemistry, 57(1), 144-158; 2014. Это давало 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (21b) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,72 (dd, $J=8,3$, 1,3 Гц, 1H), 7,84 (ddd, $J=8,3$, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,62-7,50 (m, 3H), 3,73 (s, 3H); MS (ES+): 260,3 (M+1), 282,3 (M+Na), (ES-): 258,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-N4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)хиназолин-2,4-диамина (21c)

Соединение 21c получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (21b) (100 мг, 0,39 ммоль), (S)-1-фенилэтанамин (140 мг, 1,16 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-N4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)хиназолин-2,4-диамин (21c) (24 мг, 18% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H, способный обмениваться с

D₂O), 8,36 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 4H), 7,37-7,3 (m, 5H), 7,08-6,93 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,0 Гц, 3H); MS (ES⁺): 345,5 (M+1), 367,5 (M+Na), (ES⁻): 343,4 (M-1), 379,5 (M+Cl).

Схема 22



Получение (S)-1-(6-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (22c)

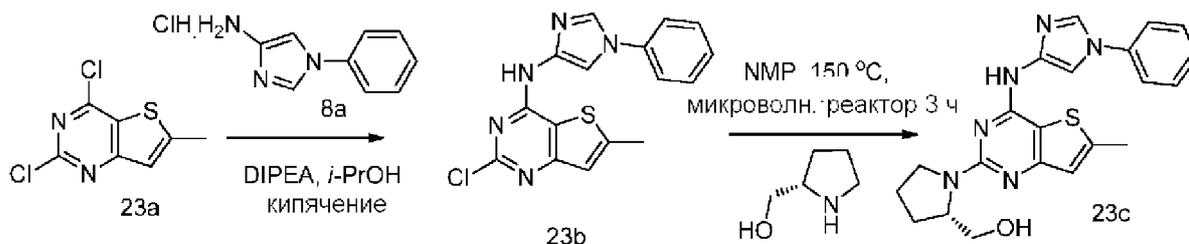
Стадия 1: Получение 2-хлор-6-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (22b)

Соединение 22b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-6-метилтиено[2,3-d]пиримидина (22a) (500 мг, 2,28 ммоль, CAS # 76872-23-6) в 2-пропанол (30 мл) с использованием DIPEA (1,0 мл, 5,71 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амин.HCl (8a) (363 мг, 2,28 ммоль). Это давало 2-хлор-6-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (22b) (340 мг, 44% выход) в виде светлорозового твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,25 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,57 (dd, J=8,7, 7,1 Гц, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 2,56 (d, J=1,2 Гц, 3H); MS (ES⁺): 364,3 (M+ Na), (ES⁻): 340,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (22c)

Соединение 22c получали из 2-хлор-6-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (22b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (89 мг, 0,88 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-1-(6-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (22c) (65 мг, 55% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,60 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,40-7,29 (m, 1H), 4,94 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,42-4,02 (m, 1H), 3,87-3,39 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 4H), 2,13-1,76 (m, 4H); MS (ES⁺): 407,5 (M+1), 429,5 (M+Na), (ES⁻): 405,4.

Схема 23



Получение (S)-(1-(6-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (23с)

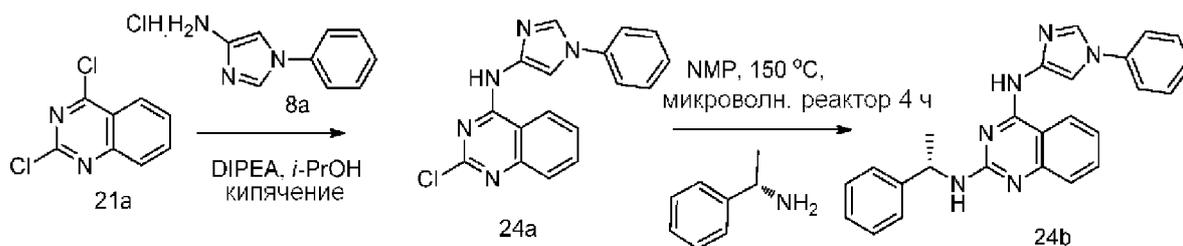
Стадия 1: Получение 2-хлор-6-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (23b)

Соединение 23b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-6-метилтиено[3,2-d]пиримидина (23a) (500 мг, 2,28 ммоль, CAS # 35265-82-8) в 2-пропанол (30 мл) с использованием DIPEA (1,00 мл, 5,71 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амина.HCl (8a) (363 мг, 2,28 ммоль). Это давало 2-хлор-6-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (23b) (340 мг, 44% выход) в виде светлорозового твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=8,6, 7,1 Гц, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 2,60 (s, 3H); MS (ES⁺): 342,3 (M+1), 364,3 (M+Na), (ES⁻): 340,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(6-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (23с)

Соединение 23с получали из 2-хлор-6-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (23b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (89 мг, 0,88 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-(1-(6-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (23с) (65 мг, 55% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,51 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,34 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,37-4,71 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,36-4,05 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 1H), 3,70-3,38 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,10-1,80 (m, 4H); MS (ES⁺): 407,5 (M+1), 429,5 (M+Na), (ES⁻): 405,5 (M-1).

Схема 24



Получение (S)-N4-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)хиназолин-2,4-диамина (24b)

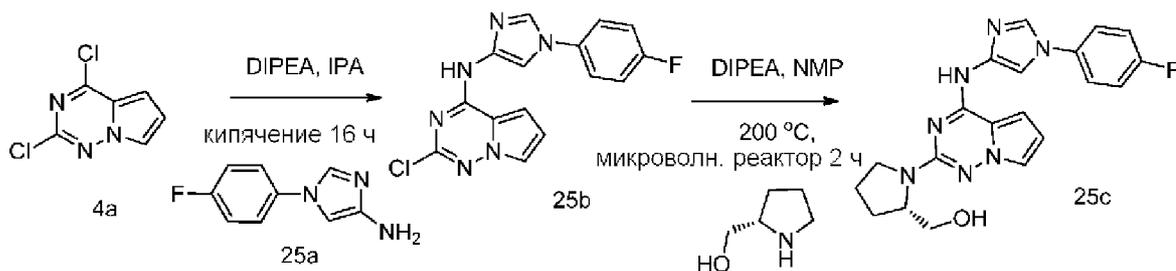
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (24a)

Соединение 24a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорхиназолина (21a) (180 мг, 0,9 ммоль; CAS # 607-68-1) в 2-пропанол (5 мл) с использованием DIPEA (0,51 мл, 2,92 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амина.HCl (8a) (177 мг, 0,9 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (24a) (125 мг, 43% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,60 (tdd, J=8,5, 6,9, 1,5 Гц, 3H), 7,46-7,37 (m, 1H); MS (ES⁺): 322,4 (M+1), 344,4 (M+Na), (ES⁻): 320,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-N4-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)хиназолин-2,4-диамина (24b)

Соединение 24b получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (24a) (100 мг, 0,31 ммоль), (S)-1-фенилэтанамин (113 мг, 0,93 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-N4-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-N2-(1-фенилэтил)хиназолин-2,4-диамина (24b) (86 мг, 68% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47-10,14 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,66-8,36 (m, 2H), 8,22 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,82-7,63 (m, 1H), 7,59 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,51-7,28 (m, 9H), 7,26-7,15 (m, 2H), 5,35 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,57 (d, J=6,9 Гц, 3H); MS (ES⁺): 407,5 (M+1), (ES⁻): 405,6 (M-1).

Схема 25



Получение (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (25c)

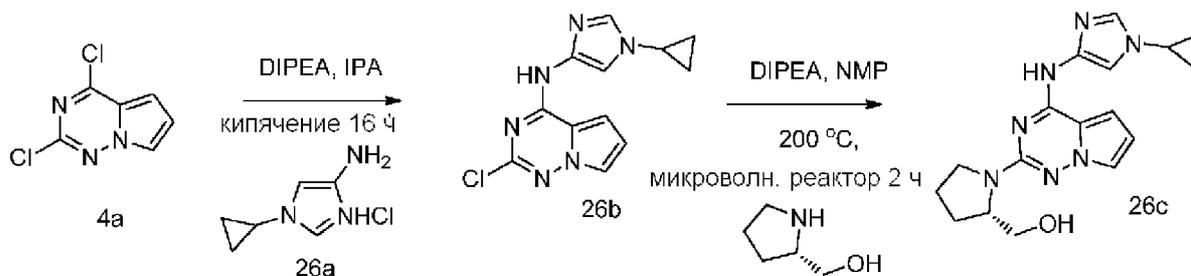
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (25b)

Соединение 25b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (323 мг, 1,72 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,9 мл, 5,15 ммоль) и 1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-амина (25a) (440 мг, 2,06 ммоль; получали по методике, описанной в публикации Sakamoto, Toshihiro et al в *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(14), 5015-5026; 2009 и Francini, Cinzia Maria et al; в *Chem. Med. Chem*, 10(12), 2027-2041). Это давало 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (25b) (381 мг, 68% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,49-7,35 (m, 3H), 6,72 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO) δ -114,97; MS (ES+): 329,3 (M+1); MS (ES-): 327,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (25c)

Соединение 25c получали из 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (25b) (100 мг, 0,32 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (154 мг, 1,52 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 40%] (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (25c) (40 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,91 (t, $J=5,0$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 2H), 2,12-1,81 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -115,67; MS (ES+): 394,5 (M+1), 416,5 (M+Na); MS (ES-): 392,5 (M-1).

Схема 26



Получение (S)-(1-(4-((1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (26c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-

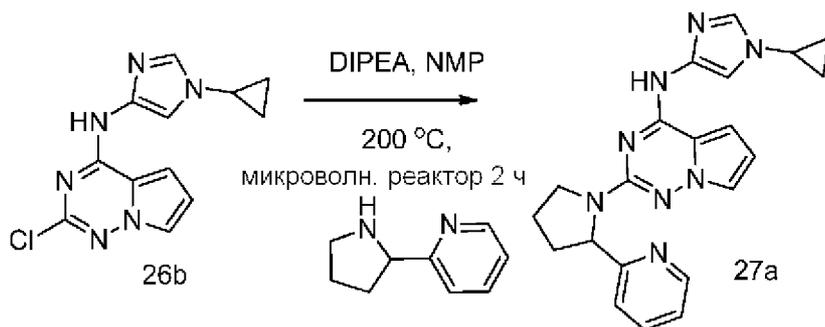
f][1,2,4]триазин-4-амин (26b)

Соединение 26b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (268 мг, 1,43 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием DIPEA (1,25 мл, 7,14 ммоль) и 1-циклопропил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (26a) (1,4 г, 7,14 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (26b) (225 мг, 57% выход) в виде коричневатого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,73 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,62-3,46 (m, 1H), 1,14-0,89 (m, 4H); MS (ES⁻): 273,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (26c)

Соединение 26c получали из 2-хлор-N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (26b) (70 мг, 0,26 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (129 мг, 1,27 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,76 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 40%] (S)-(1-(4-((1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (26c) (22 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,60 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,77 (t, $J=5,1$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,21-4,01 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 1H), 3,59-3,38 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,13-1,77 (m, 4H), 1,07-0,83 (m, 4H); MS (ES⁺): 340,5 (M+1), 362,5 (M+Na).

Схема 27

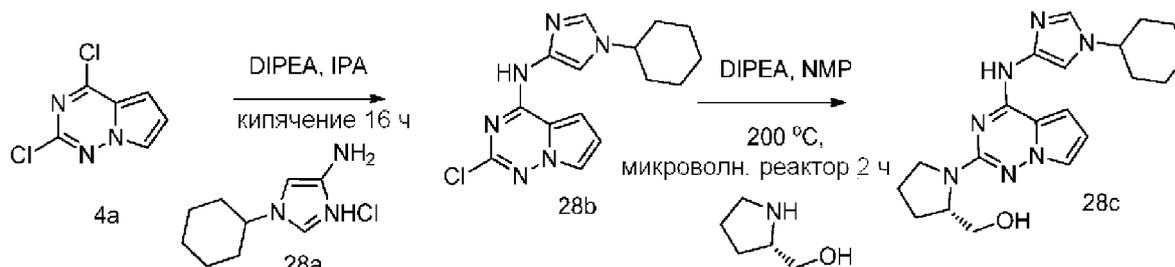


Получение N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (27a)

Соединение 27a получали из 2-хлор-N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (26b) (70 мг, 0,26 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (113 мг, 0,76 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,76 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с

помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (27a) (48 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,59 (s, 1H), 7,78-7,60 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,29-7,11 (m, 2H), 7,09-6,99 (m, 1H), 6,93-6,70 (m, 1H), 6,46-6,26 (m, 1H), 5,43-5,21 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,37-3,21 (m, 1H), 2,47-2,29 (m, 1H), 2,12-1,68 (m, 3H), 1,09-0,87 (m, 3H), 0,88-0,71 (m, 1H); MS (ES+): 387,5 (M+1), 409,5 (M+Na).

Схема 28



Получение (S)-1-(4-((1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (28с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (28b)

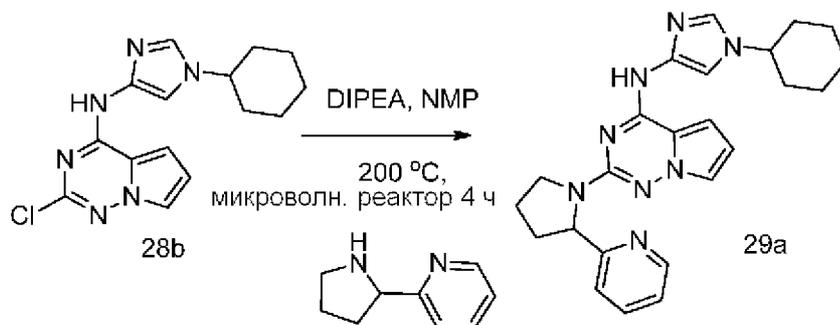
Соединение 28b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (376 мг, 2,0 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,05 мл, 6,0 ммоль) и 1-циклогексил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (28a) (572 мг, 2,4 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (28b) (381 мг, 60% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,79 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,28 (ddd, $J=11,7, 7,9, 3,8$ Гц, 1H), 2,10 (d, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,85 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 1,72 (dt, $J=14,9, 11,6$ Гц, 3H), 1,40 (q, $J=12,7$ Гц, 2H), 1,24 (t, $J=12,5$ Гц, 1H); MS (ES+): 317,3 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (28с)

Соединение 28с получали из 2-хлор-N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (28b) (100 мг, 0,32 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (160 мг, 1,56 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,95 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-((1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (28с) (25 мг, 21%

выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,43-7,28 (m, 1H), 7,18-7,01 (m, 1H), 6,45-6,22 (m, 1H), 4,93-4,76 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,20-4,07 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 1H), 3,54-3,20 (m, 3H), 2,13-1,84 (m, 6H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,72-1,54 (m, 1H), 1,47-1,12 (m, 3H); MS (ES+): 382,5 (M+1), 404,5 (M+Na); MS (ES-): 380,4 (M-1).

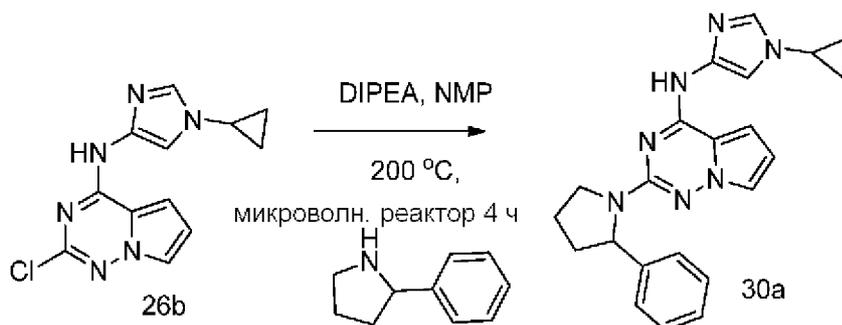
Схема 29



Получение N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (29a)

Соединение 29a получали из 2-хлор-N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (28b) (100 мг, 0,32 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (140 мг, 0,95 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,95 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (29a) (47 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,64-8,52 (m, 1H), 7,67 (td, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,19 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=4,4$, 1,7 Гц, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4$, 2,5 Гц, 1H), 5,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,66-3,50 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,03-1,78 (m, 6H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,37-1,15 (m, 1H). MS (ES+): 429,6 (M+1), 451,6 (M+Na).

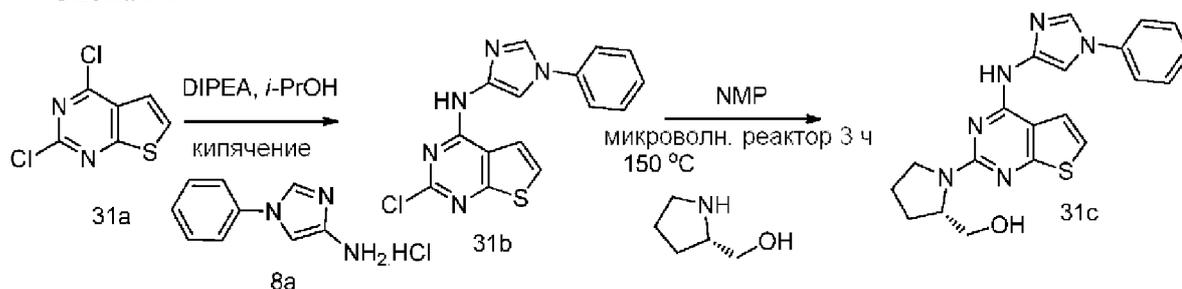
Схема 30



Получение N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (30a)

Соединение 30a получали из 2-хлор-N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (26b) (100 мг, 0,36 ммоль), 2-фенилпирролидина (161 мг, 1,09 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 1,09 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (30a) (74 мг, 53% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,89 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,26 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,08-6,90 (m, 2H), 6,40 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,00-3,29 (m, 3H), 2,41-2,21 (m, 1H), 2,05-1,73 (m, 3H), 1,11-0,76 (m, 4H). MS (ES+): 386,5 (M+1), 408,5 (M+Na).

Схема 31



Получение (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (31c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (31b)

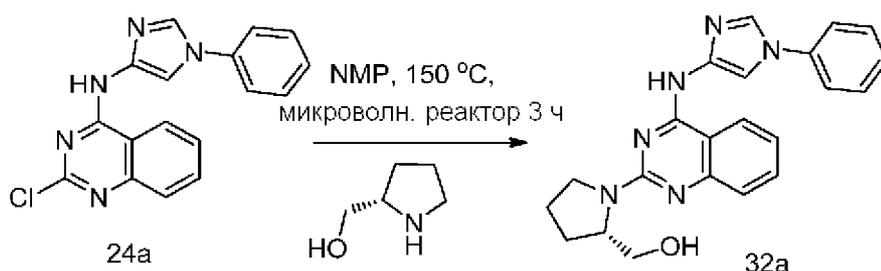
Соединение 31b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (500 мг, 2,44 ммоль; CAS # 18740-39-1) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,70 мл, 9,75 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амин.HCl (8a) (716 мг, 3,66 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (31b) (640 мг, 80% выход) в виде светло-розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,26 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H); MS (ES+): 328,2 (M+1), 350,2 (M+Na), (ES-): 326,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (31c)

Соединение 31c получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (31b) (100 мг, 0,31 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (93 мг, 0,92 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки

и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (31с) (95 мг, 79% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,89-7,59 (m, 2H), 7,60-7,42 (m, 3H), 7,35 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,96 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,46-4,00 (m, 1H), 3,95-3,36 (m, 4H), 2,17-1,82 (m, 4H); MS (ES+): 393,5 (M+1), 415,5 (M+Na), (ES-): 391,4 (M-1).

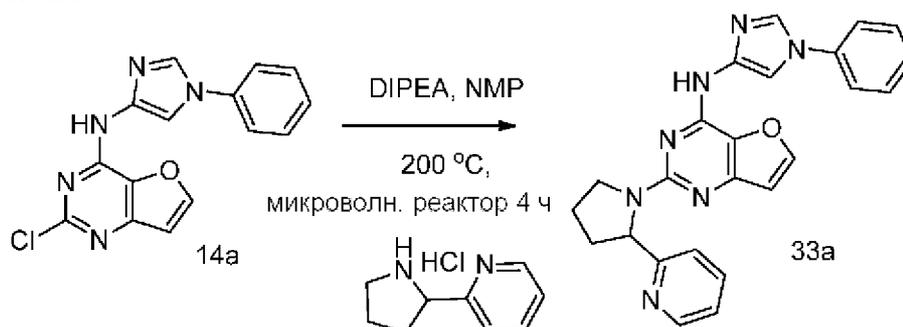
Схема 32



Получение (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (32a)

Соединение 32a получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (24a) (100 мг, 0,31 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (94 мг, 0,93 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (32a) (75 мг, 62% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,49-10,15 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,48 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93-7,63 (m, 3H), 7,61-7,43 (m, 2H), 7,43-7,24 (m, 2H), 7,09 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,16-4,88 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,49-4,14 (m, 1H), 3,93-3,56 (m, 3H), 3,54-3,36 (m, 1H), 2,19-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 387,4 (M+1), (ES-): 385,3 (M-1).

Схема 33

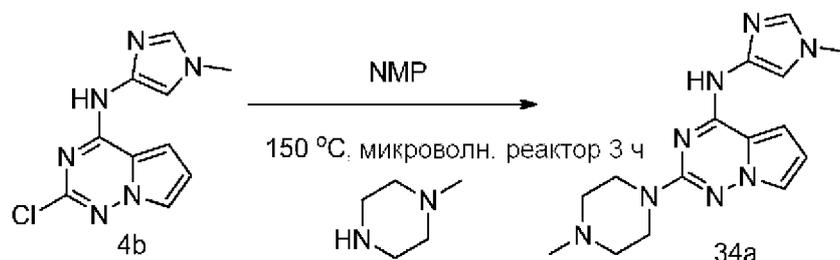


Получение N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-

ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (33а)

Соединение 33а получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (14а) (100 мг, 0,32 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридингидрохлорида (148 мг, 0,8 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,28 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (33а) (61 мг, 45% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,26 (s, 1H), 8,17-7,90 (m, 2H), 7,80-7,45 (m, 5H), 7,39 (p, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,35-7,18 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,01-3,82 (m, 1H), 3,79-3,54 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,11-1,88 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 1H); MS (ES⁺): 424,5 (M+1), 446,5 (M+Na).

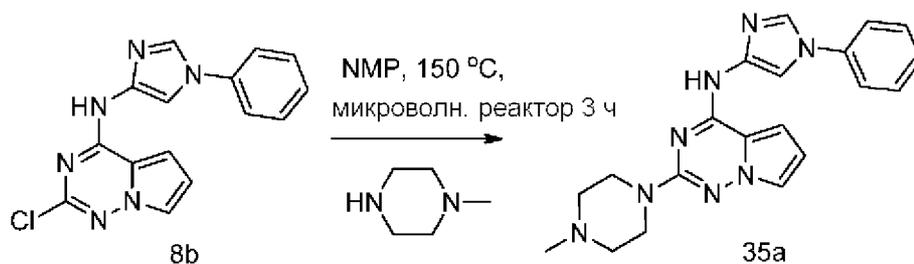
Схема 34



Получение N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (34а)

Соединение 34а получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (100 мг, 0,4 ммоль), 1-метилпиперазина (0,13 мл, 1,21 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (34а) (37 мг, 30% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,49 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,37 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,30 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,41 (dd, J=4,5, 2,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,41 (q, J=5,0 Гц, 4H), 2,22 (s, 3H); MS (ES⁺): 313,4 (M+1), 325,4 (M+Na).

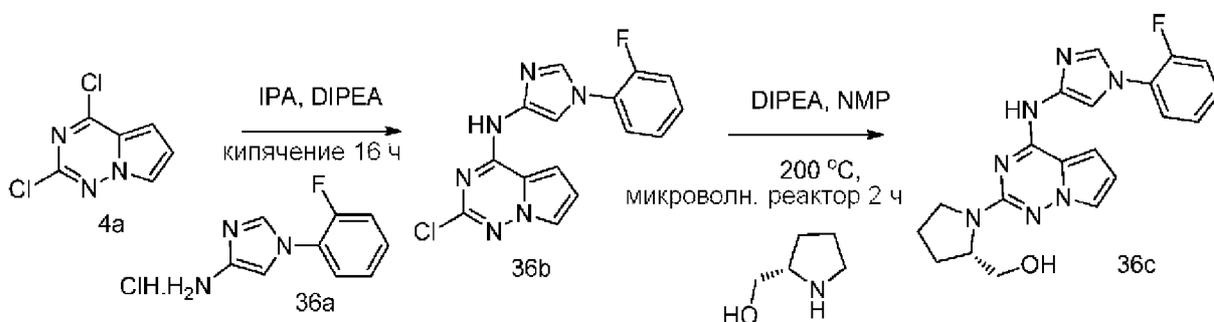
Схема 35



Получение 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (35a)

Соединение 35a получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (8b) (100 мг, 0,32 ммоль), 1-метилпиперазина (0,11 мл, 0,97 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (35a) (16 мг, 13% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,23 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 2H), 7,56 (dd, $J=8,7, 7,1$ Гц, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,16 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 3,66-3,52 (m, 4H), 2,50-2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H); MS (ES⁺): 375,5 (M+1).

Схема 36



Получение (S)-1-(4-((1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (36c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (36b)

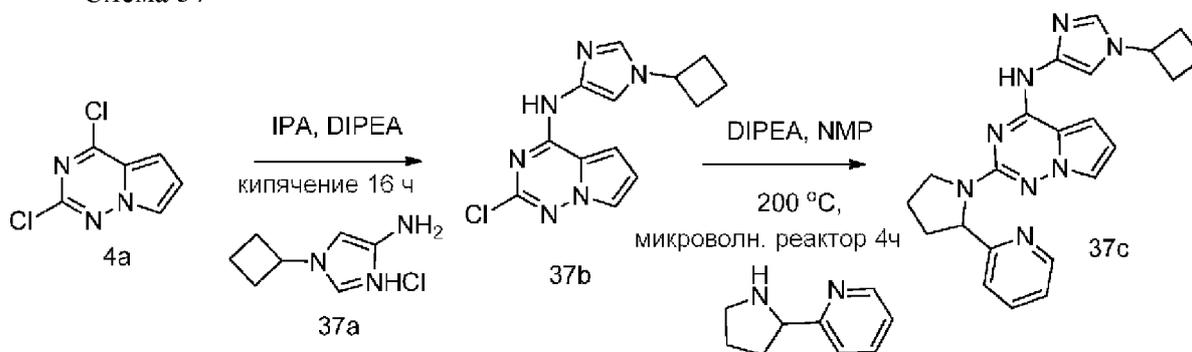
Соединение 36b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (260 мг, 1,38 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,73 мл, 4,15 ммоль) и 1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (36a) (450 мг, 1,8 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (36b) (125 мг, 28% выход) в виде твердого вещества неопределенного бледного цвета; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,08 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,83 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,77

(dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 2H), 7,73 (td, $J=7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,40 (ddd, $J=9,1, 6,0, 2,0$ Гц, 2H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -125,09; MS (ES+): 329,3 (M+1); MS (ES-): 363,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (36с)

Соединение 36с получали из 2-хлор-N-(1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (36b) (70 мг, 0,21 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (108 мг, 1,07 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (36с) (45 мг, 54% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,02 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,76 (td, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,74 (t, $J=5,2$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,46-3,26 (m, 2H), 2,08-1,79 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -125,10; MS (ES+): 394,5 (M+1); 416,5 (M+Na); MS (ES-): 392,5 (M-1), 428,5 (M+Cl).

Схема 37



Получение N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (37с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (37b)

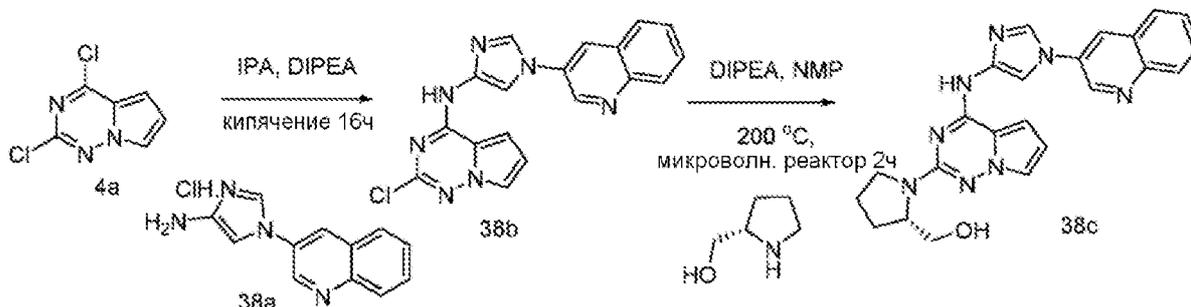
Соединение 37b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (350 мг, 1,86 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,58 ммоль) и 1-циклобутил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (37a) (420 мг, 2,42 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (37b) (348 мг, 65% выход) в виде желтоватого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,83-7,62 (m, 2H), 7,53 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H),

6,68 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 4,88-4,61 (m, 1H), 2,55-2,19 (m, 4H), 1,96-1,64 (m, 2H); MS (ES+): 289,3 (M+1), 311,3 (M+Na); MS (ES-): 287,3 (M-1).

Стадия 2: Получение N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (37с)

Соединение 37с получали из 2-хлор-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (37b) (70 мг, 0,24 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (108 мг, 0,73 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,73 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (37с) (65 мг, 67% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,59 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,67 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29-7,12 (m, 2H), 7,08 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,05-6,93 (m, 1H), 6,42-6,30 (m, 1H), 5,35 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,55 (q, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 1H), 2,45-2,26 (m, 4H), 2,26-2,09 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,89-1,69 (m, 3H). MS (ES+): 401,5 (M+1); 423,5 (M+Na).

Схема 38



Получение (S)-1-(4-((1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (38с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (38b)

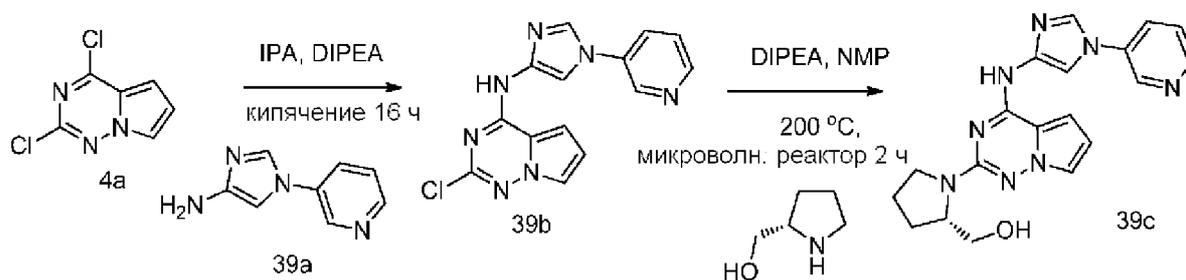
Соединение 38b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4а) (384 мг, 2,04 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,07 мл, 6,12 ммоль) и 11-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (38а) (730 мг, 2,96 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (38b) (264 мг, 36% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1H), 9,30 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,68 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,16-8,06 (m, 3H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,71 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 9,24 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,63 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,16-8,00 (m, 3H), 7,80 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,72

(dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H); MS (ES⁺): 362,3 (M+1), 384,3 (M+Na); MS (ES⁻): 360,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (38с)

Соединение 38с получали из 2-хлор-N-(1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (38b) (100 мг, 0,28 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (140 мг, 1,38 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,83 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-(1-(4-((1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (38с) (66 мг, 56% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,42 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,81 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,79 (ddd, $J=8,4, 6,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,69 (td, $J=7,5, 6,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=2,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,41 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,28-5,16 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,37-4,18 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 2H), 2,21-1,72 (m, 4H). MS (ES⁺): 427,5 (M+1); 449,5 (M+Na).

Схема 39



Получение (S)-(1-(4-((1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (39с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (39b)

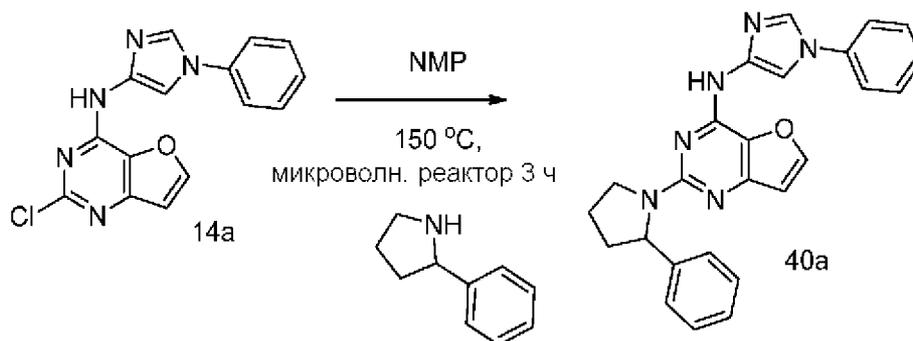
Соединение 39b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4а) (500 мг, 2,66 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,39 мл, 7,98 ммоль) и 1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-амина (39а) (511 мг, 3,19 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (39b) (728 мг, 88% выход) в виде коричневатого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,96 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,61 (dd, $J=4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,13 (ddd, $J=8,3, 2,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=8,3, 4,7$ Гц, 1H), 7,47-7,35 (m, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); MS (ES⁺): 312,3 (M+1); MS (ES⁻): 310,4 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-

ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (39с)

Соединение 39с получали из 2-хлор-N-(1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (39b) (100 мг, 0,32 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (162 мг, 1,60 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,96 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (39с) (60 мг, 50% выход) в виде коричневатого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,04 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,55 (dd, $J=4,7$, 1,3 Гц, 1H), 8,35 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,25-8,14 (m, 1H), 8,01 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J=8,3$, 4,7 Гц, 1H), 7,40 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=4,4$, 1,7 Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=4,4$, 2,5 Гц, 1H), 5,13-4,74 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,77 (dd, $J=10,1$, 3,4 Гц, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,46-3,25 (m, 2H), 2,18-1,77 (m, 4H). MS (ES+): 377,5 (M+1); 399,5 (M+Na).

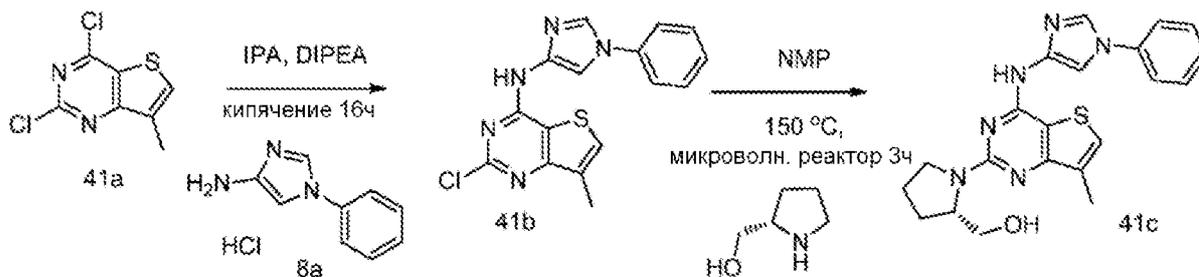
Схема 40



Получение N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (40a)

Соединение 40a получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (14a) (100 мг, 0,32 ммоль), 2-фенилпирролидина (118 мг, 0,8 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (40a) (18 мг, 13% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,19-7,83 (m, 2H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,54-7,25 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,16-7,00 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,99-3,57 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,98-1,63 (m, 3H); MS (ES+) 423,5 (M+1), 445,5 (M+Na).

Схема 41



Получение (S)-(1-(7-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (41с)

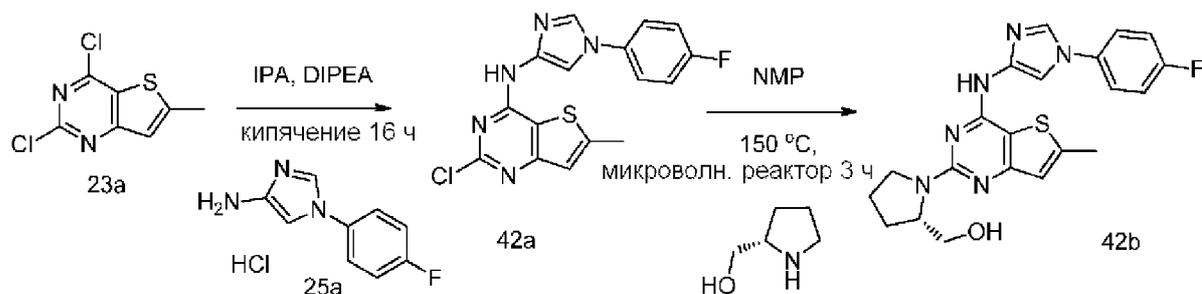
Стадия 1: Получение 2-хлор-7-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (41b)

Соединение 41b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидина (41a) (500 мг, 2,28 ммоль; CAS # 35265-83-9) и DIPEA (1,59 мл, 9,13 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием 1-фенил-1H-имидазол-4-амина.HCl (8a) (558 мг, 2,85 ммоль). Это давало 2-хлор-7-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (41b) (350 мг, 45% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,27 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=8,6, 7,1$ Гц, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H), 2,31 (d, $J=1,2$ Гц, 3H); MS (ES $^+$): 342,3 (M+1), 364,3 (M+Na), (ES $^-$): 340,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (41с)

Соединение 41с получали из 2-хлор-7-метил-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (41b) (100 мг, 0,29 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (89 мг, 0,88 ммоль), в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(7-метил-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (41с) (82 мг, 69% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,20 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,57 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,35 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,65-4,81 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,26 (s, 1H), 3,86-3,52 (m, 2H), 3,51-3,24 (m, 2H), 2,22 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,11-1,81 (m, 4H); MS (ES $^+$): 407,5 (M+1), 429,5 (M+Na), (ES $^-$): 405,5 (M-1).

Схема 42



Получение (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (42b)

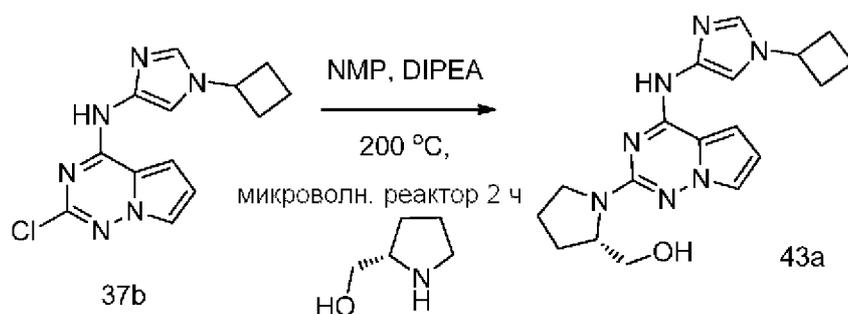
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (42a)

Соединение 42a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-6-метилтиено[3,2-d]пиримидина (23a) (302 мг, 1,38 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,96 мл, 5,51 ммоль), 1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (25a) (368 мг, 1,72 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (42a) (100 мг, 21% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,13 (d, J=1,3 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d₆) δ -115,30; MS (ES⁺): 382,4 (M+Na), (ES⁻): 358,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (42b)

Соединение 42b получали из 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (42a) (90 мг, 0,25 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (89 мг, 0,88 ммоль), в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6-метилтиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (42b) (27 мг, 25% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,86-7,62 (m, 2H), 7,35 (t, J=8,6 Гц, 2H), 6,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,37-4,01 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 1H), 3,68-3,44 (m, 3H), 2,52 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,16-1,72 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d₆) δ -73,43; MS (ES⁺): 425,4 (M+1), 447,4 (M+Na), (ES⁻): 423,4 (M-1).

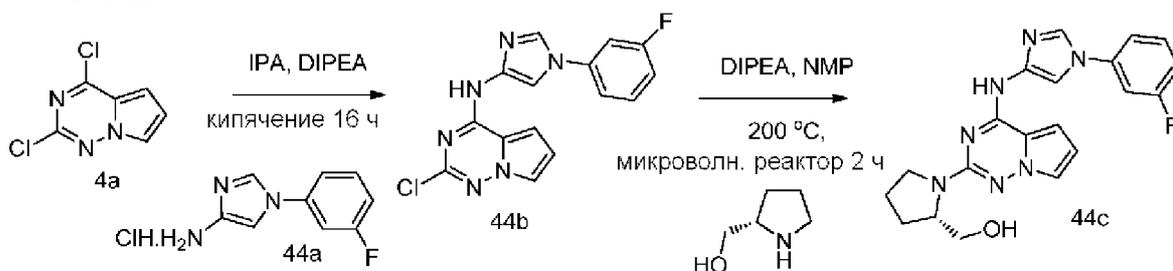
Схема 43



Получение (S)-(1-(4-((1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (43a)

Соединение 43a получали из 2-хлор-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (37b) (100 мг, 0,35 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (175 мг, 1,73 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 1,04 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 24 г, при элюировании с помощью СМА-80 в хлороформе в диапазоне 0-40%) (S)-(1-(4-((1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (43a) (67 мг, 55% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 1H), 7,09 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,97-4,76 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,69 (p, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,29-4,05 (m, 1H), 3,84-3,67 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,41-3,19 (m, 2H), 2,52-2,28 (m, 4H), 2,12-1,83 (m, 4H), 1,83-1,62 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO) δ -73,48; MS (ES+): 354,5 (M+1); 376,5 (M+Na); MS (ES-): 352,4 (M-1).

Схема 44



Получение (S)-(1-(4-((1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (44c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (44b)

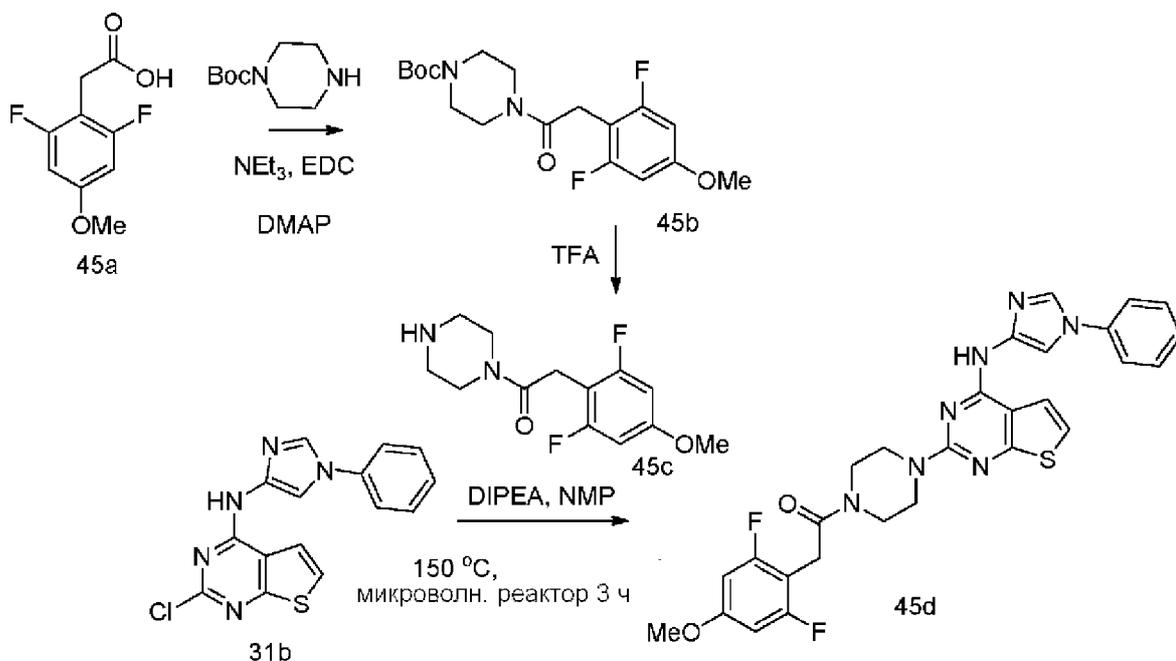
Соединение 44b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (254 мг, 1,35 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,71 мл, 4,06 ммоль) и 1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (44a) (440 мг, 1,76 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (44b) (343 мг, 77% выход) в виде твердого вещества неопределенного бледного цвета; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=1,6$ Гц, 1H),

7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,67 (dt, $J=10,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); MS (ES+): 329,3 (M+1), 351,3 (M+Na); MS (ES-): 327,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (44c)

Соединение 44c получали из 2-хлор-N-(1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (44b) (100 мг, 0,3 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (154 мг, 1,52 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , затем с помощью флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью CMA-80 в хлороформе, от 0 до 40%], (S)-1-(4-((1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (44c) (30 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,33 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, $J=2,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 5,07-4,90 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,44-3,22 (m, 2H), 2,22-1,75 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO) δ -110,92; MS (ES+): 394,5 (M+1); 416,5 (M+Na); MS (ES-): 392,4 (M-1).

Схема 45



Получение 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанона (45d)

Стадия 1: Получение трет-бутил-4-(2-(2,6-дифтор-4-

метоксифенил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (45b)

При перемешивании к суспензии трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 5,37 ммоль), 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)уксусной кислоты (45a) (1,09 г, 5,37 ммоль; CAS # 886498-98-2), EDC (1,24 г, 6,44 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) и DMF (1 мл) добавляли TEA (2,25 мл, 16,11 ммоль) и DMAP (33 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления ацетонитрила и разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали с помощью 1 н. KHSO_4 (2×20 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл), водой (20 мл), рассолом (20 мл), сушили и концентрировали и получали трет-бутил-4-(2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилат (45b) (1,00 г, 50% выход) в виде бесцветного твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 6,72 (s, 1H), 6,69 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,57 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,49-3,24 (m, 6H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 393,5 (+Na) (ES-): 369,3 (M-1).

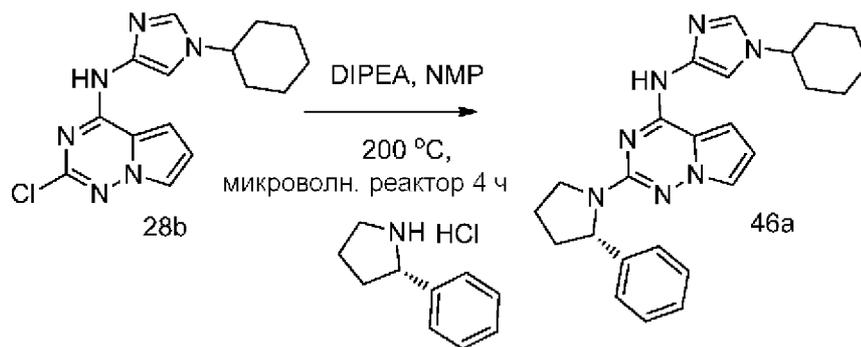
Стадия 2: Получение 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(пиперазин-1-ил)этанон-2,2,2-трифторацетата (45c)

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-(2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (45b) (0,95 г, 2,56 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли TFA (1,98 мл, 25,6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(пиперазин-1-ил)этанон-2,2,2-трифторацетат (45c) (800 мг, 81% выход) в виде масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 2H), 6,88-6,43 (m, 2H), 3,77 (s, 5H), 3,72 (s, 2H), 3,63 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,14 (d, $J=27,6$ Гц, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -74,66, -112,12 - -120,42 (m); MS (ES+) 271,3 (M+1), 293,3 (M+Na), 541,6 (2M+1), 563,5 (2M+Na).

Стадия 3: Получение 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(4-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанона (45d)

Соединение 45d получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (31b) (100 мг, 0,31 ммоль), 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(пиперазин-1-ил)этанон-2,2,2-трифторацетата (45c) (371 мг, 0,97 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,61 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(4-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон (45d) (43 мг, 24% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,29 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,57 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,15 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,85-3,78 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -113,98; MS (ES+): 562,6 (M+1), 584,6 (M+Na).

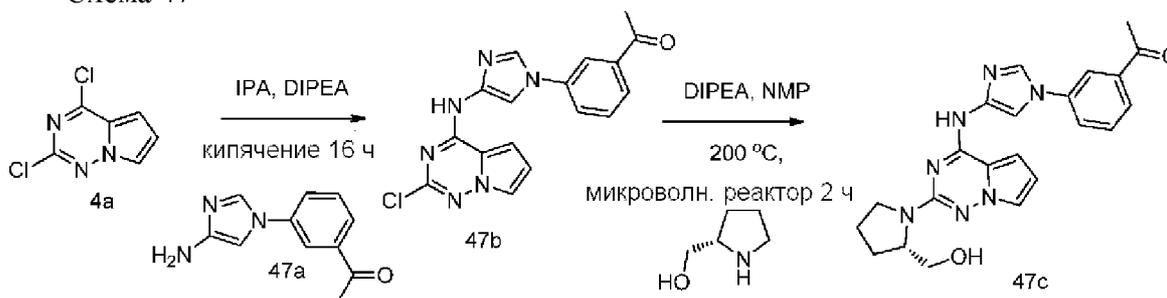
Схема 46



Получение (S)-N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (46a)

Соединение 46a получали из 2-хлор-N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (28b) (72 мг, 0,23 ммоль), (S)-2-фенилпирролидингидрохлорида (50 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,68 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-N-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (46a) (13 мг, 13% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,06 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,13 (m, 6H), 6,98 (dd, $J=4,5$, 1,6 Гц, 1H), 6,42 (dd, $J=4,4$, 2,5 Гц, 1H), 5,34 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,66-3,49 (m, 1H), 2,42-2,22 (m, 1H), 2,05-1,64 (m, 9H), 1,62-1,32 (m, 3H), 1,32-1,14 (m, 1H); MS (ES⁺): 428,6 (M+1).

Схема 47



Получение (S)-1-(3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (47c)

Стадия 1: Получение 1-(3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (47b)

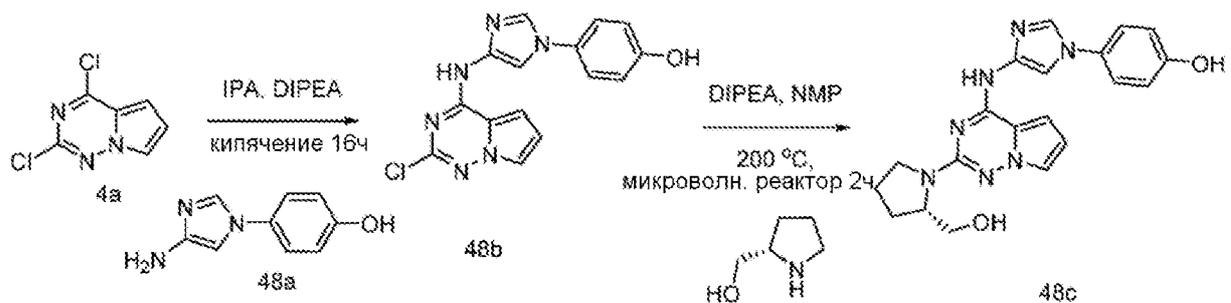
Соединение 47b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (185 мг, 1,0 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,52 мл, 2,96 ммоль) и 1-(3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (47a) (238 мг, 1,18 ммоль). Это давало 1-(3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (47b) (282 мг, 81% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,38 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,14 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,72 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H); MS (ES+): 353,3 (M+1); MS (ES-): 351,4 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (47c)

Соединение 47c получали из 1-(3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (47b) (100 мг, 0,28 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (143 мг, 1,42 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,85 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (47c) (39 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,38 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 8,07 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,98-7,84 (m, 1H), 7,65 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,87 (t, $J=5,0$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,29-4,03 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,63-3,46 (m, 1H), 3,47-3,22 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 4H); MS (ES+): 418,5 (M+1).

Схема 48



Получение (S)-4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенола (48c)

Стадия 1: Получение 4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенола (48b)

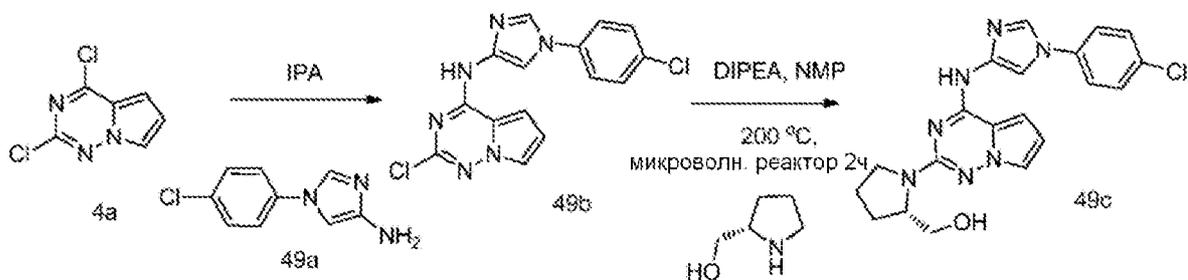
Соединение 48b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (410 мг, 2,18 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл) с использованием DIPEA (1,14 мл, 6,54 ммоль) и 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенола (48a) (238 мг, 1,18 ммоль). Это давало 4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенол (48b) (264 мг, 37% выход) в виде твердого вещества бледно-розового цвета; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H),

9,78 (s, 1H), 8,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,71 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H); MS (ES+): 327,3 (M+1); MS (ES-): 325,2 (M-1), 361,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенола (48с)

Соединение 48с получали из 4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенола (48b) (100 мг, 0,31 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (155 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенол (48с) (60 мг, 50% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,69 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,02 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,38 (dd, J=4,4, 2,4 Гц, 1H), 4,85 (t, J=5,0 Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,26-4,06 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,45-3,23 (m, 2H), 2,11-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 392,5 (M+1); 414,5 (M+Na); Анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: C, 61,37; H, 5,41; N, 25,05; Найдено: C, 60,88; H, 5,54; N, 24,96.

Схема 49



Получение (S)-4-(4-((1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (49с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (49b)

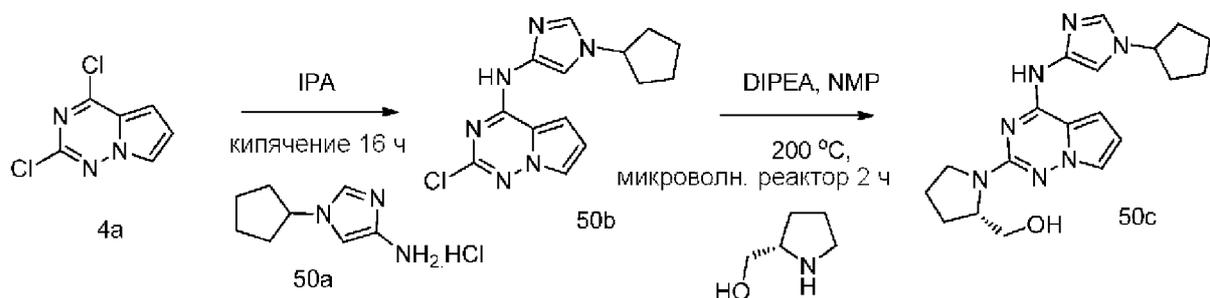
Соединение 49b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (375 мг, 2,0 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,05 мл, 5,99 ммоль) и 1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-амин (49a) (464 мг, 2,396 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (49b) (264 мг, 38% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,29 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,40 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H); ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8,19 (d,

$J=1,7$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,32 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); MS (ES⁺): 345,3, 347,3 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (49с)

Соединение 49с получали из 2-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (49b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (147 мг, 1,45 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-(1-(4-((1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (49с) (55 мг, 46% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,27 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,63-7,50 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 5,03-4,80 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,31-4,07 (m, 1H), 3,87-3,67 (m, 1H), 3,53-3,35 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 2H), 2,11-1,83 (m, 4H). MS (ES⁺): 410,4 (M+1).

Схема 50



Получение (S)-(1-(4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (50с)

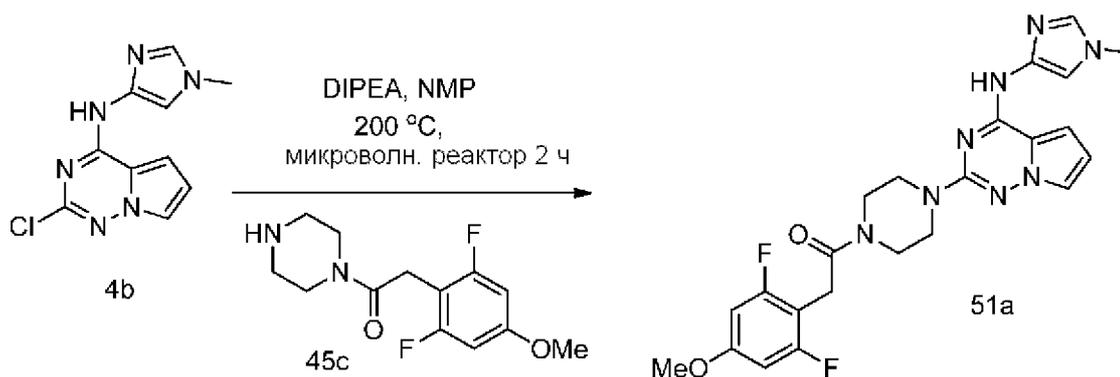
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (50b)

Соединение 50b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (392 мг, 2,08 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,09 мл, 6,25 ммоль) и 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (50a) (469 мг, 2,499 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (50b) (397 мг, 63% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,72 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=4,5, 1,5$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,69-4,50 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,92-1,57 (m, 6H). MS (ES⁺): 303,3 (M+1), 325,3 (M+Na); MS (ES⁻): 301,3 (M-1)

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (50с)

Соединение 50с получали из 2-хлор-N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (50b) (100 мг, 0,33 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (33 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,17 мл, 0,99 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-1-(4-((1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (50с) (80 мг, 66% выход); ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,59 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=2,4, 1,7 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=4,6, 1,7 Гц, 1H), 6,35 (dd, J=4,4, 2,4 Гц, 1H), 4,78 (t, J=5,1 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,52 (p, J=7,3 Гц, 1H), 4,20-4,04 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,44-3,28 (m, 2H), 2,22-1,97 (m, 2H), 1,99-1,70 (m, 9H), 1,73-1,52 (m, 1H). MS (ES⁺): 368,5 (M+1); 370,5 (M+Na).

Схема 51

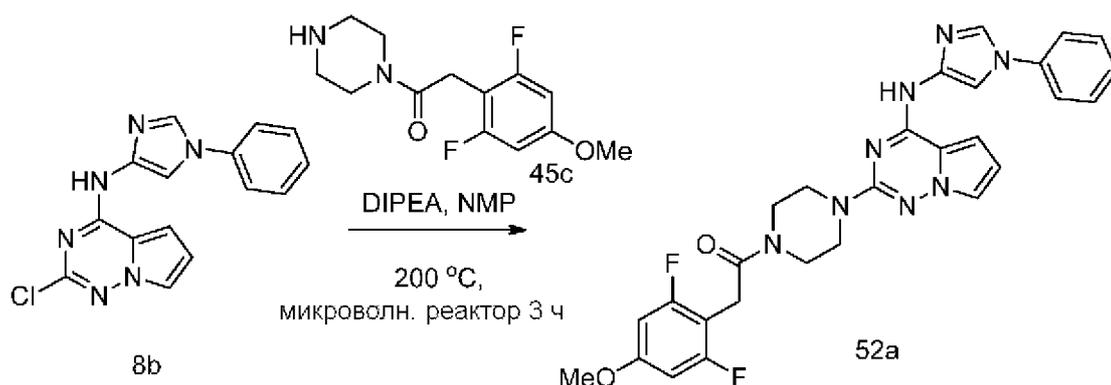


Получение 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(4-(4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанона (51a)

Соединение 51a получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (4b) (100 мг, 0,4 ммоль), 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(пиперазин-1-ил)этанон-2,2,2-трифторацетата (45с) (170 мг, 0,44 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(4-(4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон (51a) (25 мг, 13% выход) в виде светлокоричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,10 (s, 1H), 7,54-7,40 (m, 2H), 7,11-6,97 (m, 1H), 6,72 (d, J=9,4 Гц, 2H), 6,49 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (d, J=4,6 Гц, 2H), 3,57 (s, 4H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -114,02; MS (ES⁺): 483,5 (M+1), 505,5

(M+Na).

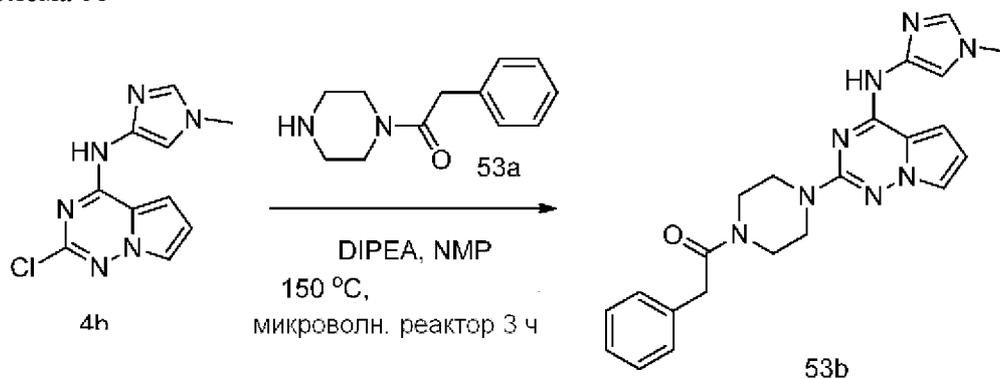
Схема 52



Получение 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(4-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанона (52a)

Соединение 52a получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (8b) (100 мг, 0,32 ммоль), 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(пиперазин-1-ил)этанон-2,2,2-трифторацетата (45c) (247 мг, 0,64 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,28 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , 2-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(4-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон (52a) (25 мг, 14% выход) в виде светлокоричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=8,6, 7,2$ Гц, 2H), 7,47 (dd, $J=2,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,72 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 6,47 (dd, $J=4,5, 2,5$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,65 (m, 6H), 3,64-3,58 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -114,00 (d, $J=9,4$ Гц); MS (ES⁺): 545,6 (M+1), 567,6 (M+Na), (ES⁻): 543,5 (M-1).

Схема 53

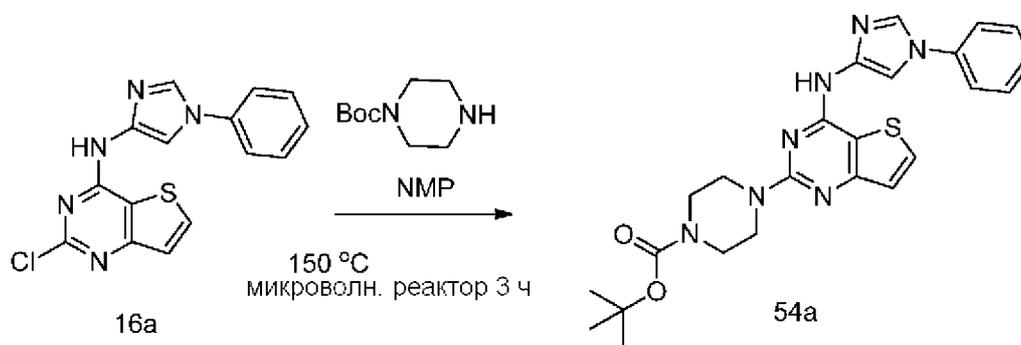


Получение 1-(4-(4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-фенилэтанона (53b)

Соединение 53b получали из 2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-амин (4b) (100 мг, 0,4 ммоль), 2-фенил-1-(пиперазин-1-ил)этанон-2,2,2-трифторацетата (53a) (256 мг, 0,80 ммоль; получали по методике, описанной в публикации Levy, Daniel E. et al; в PCT Int. Appl., 2003/022214, 20 Mar 2003) и DIPEA (0,28 мл, 1,61 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , 1-(4-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-фенилэтанон (11 мг, 7% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,50 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 1H), 6,42 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,60-3,43 (m, 4H); MS (ES⁺): 417,6 (M+1), 439,5 (M+Na), (ES⁻): 415,5 (M-1).

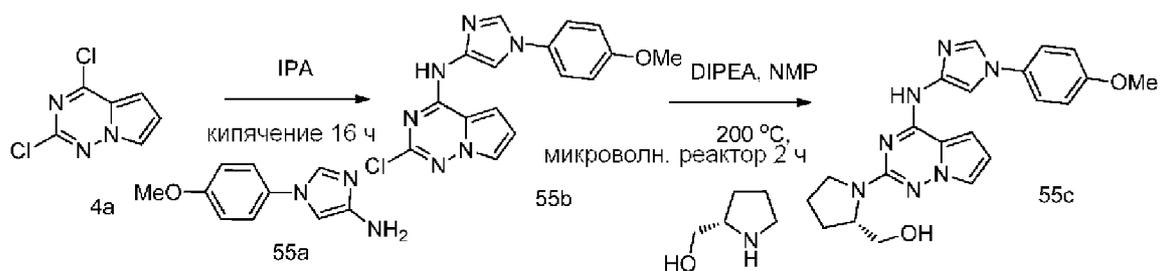
Схема 54



Получение трет-бутил-4-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (54a)

Соединение 54a получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (16a) (100 мг, 0,31 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (170 мг, 0,92 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , трет-бутил-4-(4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (54a) (92 мг, 63% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), способный обмениваться с D_2O , 8,22 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=1,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,7, 7,1$ Гц, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,12 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,85-3,71 (m, 4H), 3,50-3,38 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); MS (ES⁺): 478,6 (M+1), 500,5 (M+Na).

Схема 55



Получение (S)-(1-(4-((1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (55с)

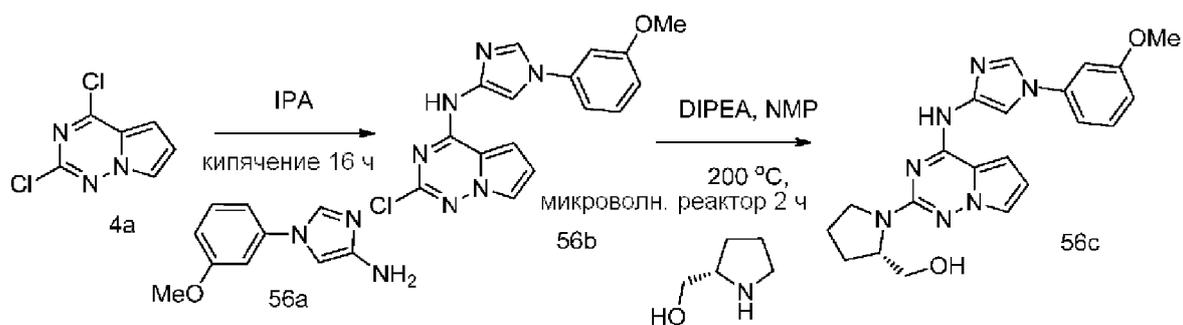
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (55b)

Соединение 55b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4а) (423 мг, 2,25 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,18 мл, 6,75 ммоль) и 1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (55а) (511 мг, 2,70 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (55b) (635 мг, 83% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,11 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,63-7,49 (m, 2H), 7,40 (dd, $J=4,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,71 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 - D_2O) δ 8,02 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=1,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,30 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,70 (dd, $J=4,6, 2,7$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H). MS (ES+): 341,3 (M+1), 363,4 (M+Na); MS (ES-): 339,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (55с)

Соединение 55с получали из 2-хлор-N-(1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (55b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (148 мг, 1,47 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (55с) (83 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,11 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,38 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,94-4,81 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,27-4,08 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,13-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 406,5 (M+1).

Схема 56



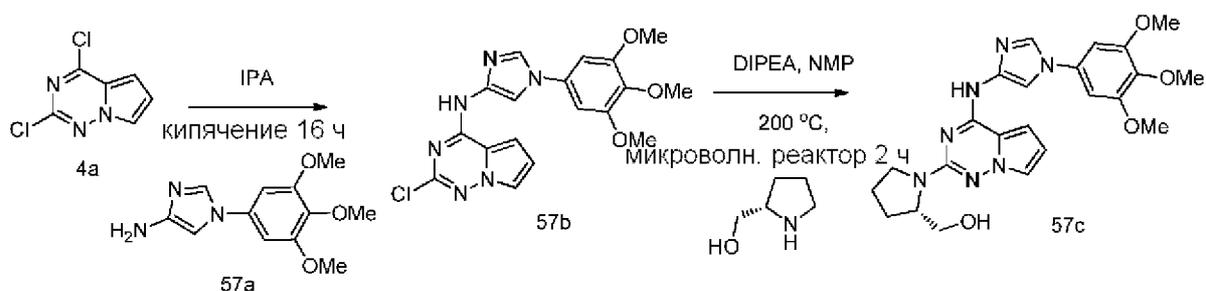
Получение (S)-1-(4-((1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (56с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (56b)

Соединение 56b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (373 мг, 1,99 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,04 мл, 5,96 ммоль) и 1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (56a) (451 мг, 2,38 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (56b) (556 мг, 82% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,29 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,72 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ 8,22 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,34 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,71 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H); MS (ES⁺): 341,4 (M+1); MS (ES⁻): 339,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (56с)

Соединение 56с получали из 2-хлор-N-(1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (56b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (148 мг, 1,47 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-((1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (56с) (58 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,27 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 6,39 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,02-4,68 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,30-4,11 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (dd, $J=9,9, 3,5$ Гц, 1H), 3,61-3,46 (m, 1H), 3,47-3,26 (m, 2H), 2,17-1,77 (m, 4H); MS (ES⁺): 406,5 (M+1).



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (57c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b)

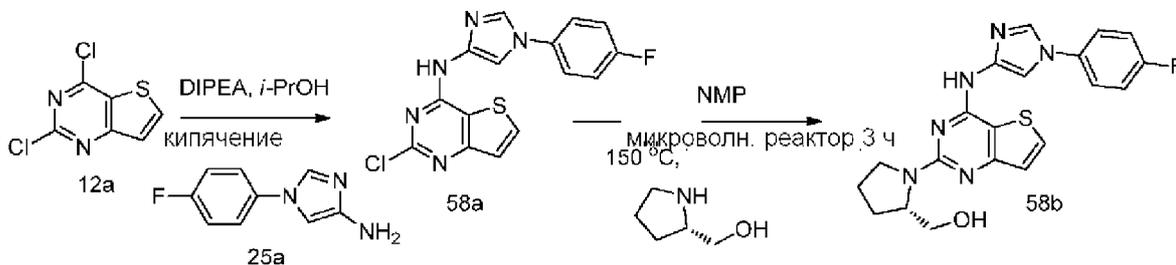
Соединение 57b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (226 мг, 1,2 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,63 мл, 3,61 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (300 мг, 1,02 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (57b) (410 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,72 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 - D_2O) δ 8,14 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,71 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,67 (s, 3H); MS (ES $^+$): 401,4 (M+1); MS (ES $^-$): 399,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (57c)

Соединение 57c получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (100 мг, 0,25 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (126 мг, 1,25 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,74 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [силикагель C-18, 24 г], при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (57c) (18 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,84 (t, $J=5,1$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,29-4,15 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,49-3,24 (m, 2H), 2,12-1,75 (m, 4H); MS (ES $^+$): 466,5 (M+1), 488,5 (M+Na); гидрохлорид соединения 57c получали путем очистки неочищенной реакционной смеси, полученной выше на стадии 2, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании

ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,43 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,78-3,21 (m, 7H), 2,08-1,80 (m, 4H). MS (ES+): 466,3 (M+1). MS (ES-): 500,2 (M+Cl).

Схема 58



Получение (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (58b)

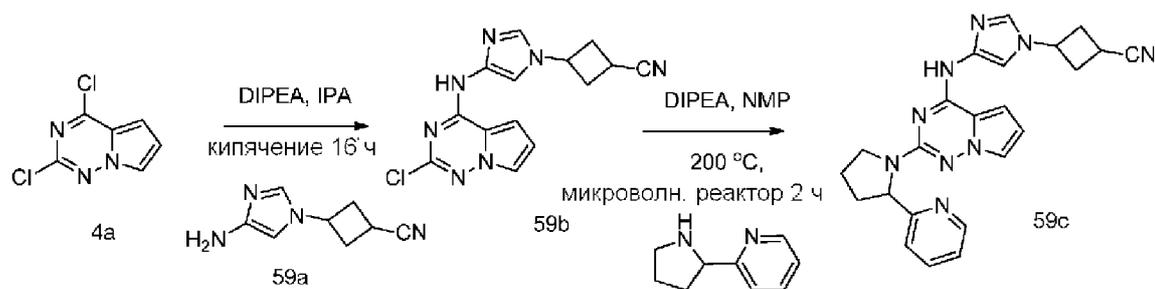
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (58a)

Соединение 58a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (261 мг, 1,27 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,44 мл, 2,54 ммоль) и 1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-амина (25a) (225 мг, 1,27 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (58a) (268 мг, 61% выход) в виде светло-розового твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,29-8,18 (m, 2H), 7,91 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78-7,65 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -115,27; MS (ES+): 346,3 (M+1), 368,3 (M+Na); (ES-): 344,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (58b).

Соединение 58b получали из 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (58a) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (88 мг, 0,86 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (58b) (69 мг, 58% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,15 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,36 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,35-4,91 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,23 (s, 1H), 3,92-3,69 (m, 1H), 3,69-3,18 (m, 3H), 2,15-1,73 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,11; MS (ES+): 411,4 (M+1), 433,4 (M+Na); (ES-): 409,4 (M-1).

Схема 59



Получение 3-(4-((2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (59с)

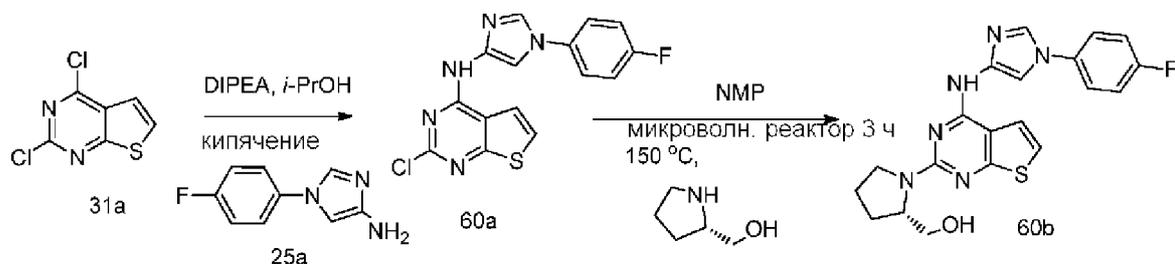
Стадия 1: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (59b)

Соединение 59b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (145 мг, 0,77 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,4 мл, 2,31 ммоль) и 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (59a) (125 мг, 0,77 ммоль). Это давало 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрил (59b) (168 мг, 70% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,86 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,73 (dt, $J=2,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,77-6,60 (m, 1H), 4,77 (p, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,31-3,12 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 2H); MS (ES+): 314,3 (M+1); MS (ES-): 312,3 (M-1); Чистота по данным HPLC: 98,51%.

Стадия 2: Получение 3-(4-((2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (59с)

Соединение 59с получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (59b) (60 мг, 0,19 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (85 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,57 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , 3-(4-((2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрил (59с) (41 мг, 50% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,62 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,66 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,17 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,16-6,97 (m, 2H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,68-4,40 (m, 1H), 3,96-3,76 (m, 1H), 3,76-3,50 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 1H), 3,02-2,61 (m, 4H), 2,44-2,26 (m, 1H), 2,16-1,71 (m, 3H); MS (ES+): 426,5 (M+1), 448,5 (M+Na).

Схема 60



Получение (S)-1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (60b)

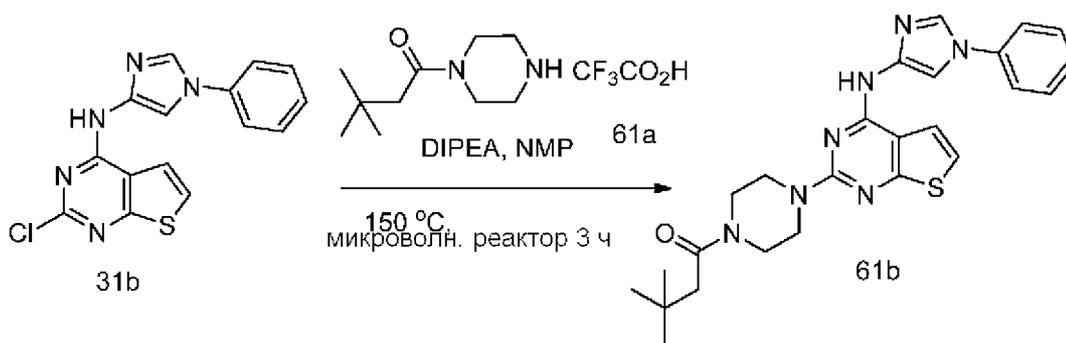
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (60a)

Соединение 60a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (261 мг, 1,27 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,44 мл, 2,54 ммоль) и 1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-амина (25a) (225 мг, 1,27 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (60a) (270 мг, 61% выход) в виде светло-розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,48-7,37 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -115,31; MS (ES⁺): 346,3 (M+1), 368,3 (M+Na); (ES⁻): 344,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (60b)

Соединение 60b получали из 2-хлор-N-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (60a) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (88 мг, 0,86 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-(1-(4-фторфенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (60b) (25 мг, 22% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91-7,61 (m, 2H), 7,47-7,21 (m, 3H), 7,03 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,17-4,77 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,39-3,99 (m, 1H), 3,89-3,19 (m, 4H), 2,13-1,81 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,43; MS (ES⁺) 411,4 (M+1), 433,4 (M+Na).

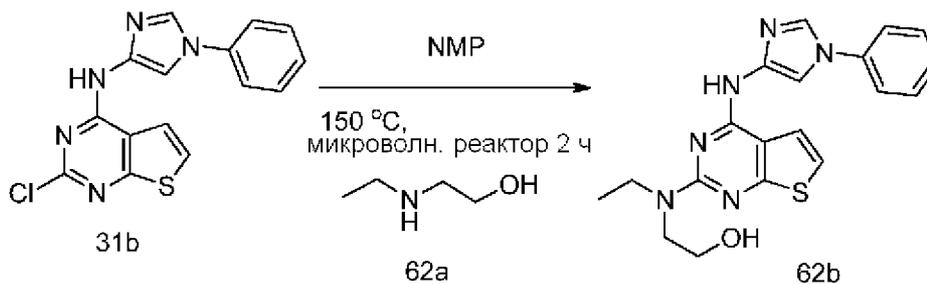
Схема 61



Получение 3,3-диметил-1-(4-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-она (61b)

Соединение 61b получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (31b) (100 мг, 0,31 ммоль), трет-3,3-диметил-1-(пиперазин-1-ил)бутан-1-он-2,2,2-трифторацетата (61a) (182 мг, 0,61 ммоль; получали по методике, описанной Bisacchi, Gregory S. et al; в патенте U.S. 6335324) и DIPEA (0,21 мл, 1,22 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, 3,3-диметил-1-(4-(4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-он (61b) (95 мг, 66% выход) в виде коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,13 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,87-3,74 (m, 4H), 3,71-3,54 (m, 4H), 2,30 (s, 2H), 1,01 (s, 9H); MS (ES⁺): 476,6 (M+1), 498,5 (M+Na), (ES⁻): 474,6 (M-1).

Схема 62

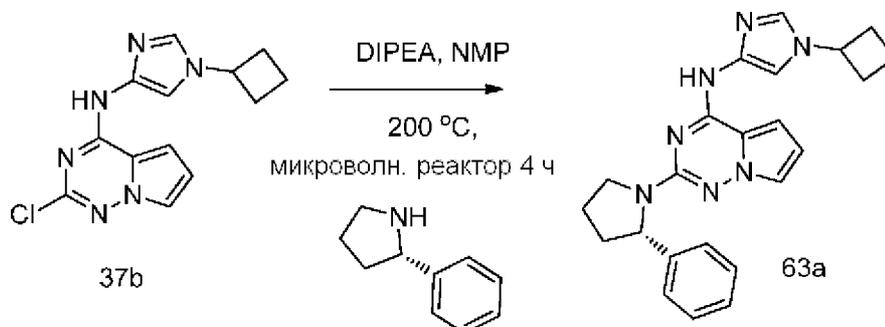


Получение 2-(этил(4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)этанола (62b)

Соединение 62b получали из 2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (31b) (100 мг, 0,31 ммоль), 2-(этиламино)этанола (62a) (82 мг, 0,92 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, 2-(этил(4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)этанол

(62b) (43 мг, 37% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,23 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,75-7,59 (m, 2H), 7,53 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,42-7,27 (m, 1H), 7,02 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,82 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 3,82-3,54 (m, 6H), 1,31-1,06 (m, 3H); MS (ES+): 381,4 (M+1), 403,4 (M+Na), (ES-): 379,4 (M-1).

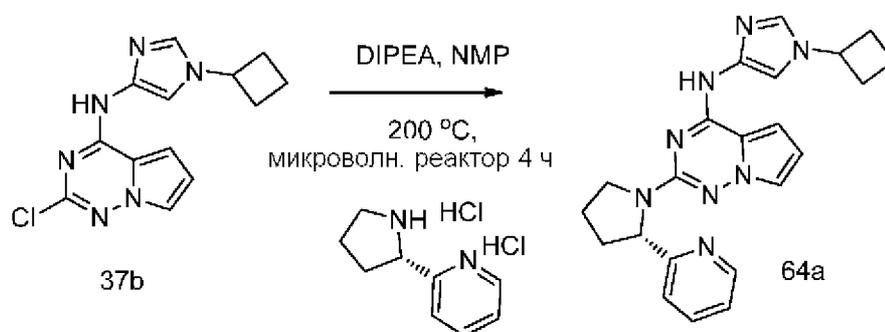
Схема 63



Получение (S)-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (63a)

Соединение 63a получали из 2-хлор-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (37b) (70 мг, 0,24 ммоль), (S)-2-фенилпирролидина (54 мг, 0,36 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,73 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (63a) (65 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 4,66-4,43 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,67-3,51 (m, 1H), 2,41-2,08 (m, 6H), 2,02-1,69 (m, 4H); MS (ES+): 400,6 (M+1), 422,5 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 98,69%.

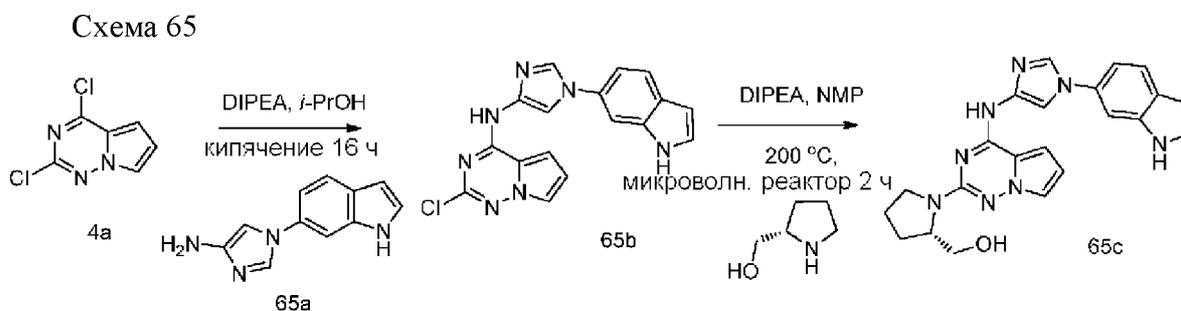
Схема 64



Получение (S)-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (64a)

Соединение 64a получали из 2-хлор-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-

ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (37b) (60 мг, 0,21 ммоль), (S)-2-(пирролидин-2-ил)пиридиндигидрохлорида (55 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,62 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-N-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (64a) (10 мг, 12% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,67-8,48 (m, 1H), 7,67 (td, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, $J=4,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,05-6,89 (m, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4$, 2,5 Гц, 1H), 5,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,65-4,36 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,68-3,49 (m, 1H), 2,47-2,25 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,90-1,65 (m, 3H). MS (ES⁺): 401,5 (M+1), 423,5 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 96,63%.



Получение (S)-1-(4-((1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (65с)

Стадия 1: Получение N-(1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (65b)

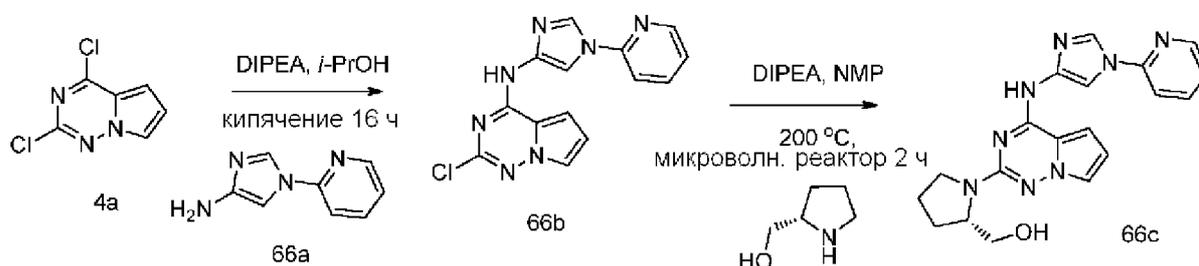
Соединение 65b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (199 мг, 1,06 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,55 мл, 3,18 ммоль) и 1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-амин (65a) (231 мг, 1,17 ммоль). Это давало N-(1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (65b) (271 мг, 73% выход) в виде светло-розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 2H), 8,18 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=3,1$, 2,4 Гц, 1H), 7,41 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=4,4$, 2,6 Гц, 1H), 6,52 (ddd, $J=3,0$, 2,0, 0,9 Гц, 1H); MS (ES⁺): 350,4 (M+1); MS (ES⁻): 348,3 (M-1), 384,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (65с)

Соединение 65с получали из N-(1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (65b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (145 мг, 1,43 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) в NMP (1 мл) по методике,

описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (65с) (81 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,50 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,33 (dd, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,53-6,46 (m, 1H), 6,40 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,06-4,37 (m, 1H), 4,30-4,09 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H), 2,15-1,71 (m, 4H); MS (ES⁺): 415,5 (M+1); Чистота по данным HPLC: 99,33%.

Схема 66



Получение (S)-(1-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (66с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (66b)

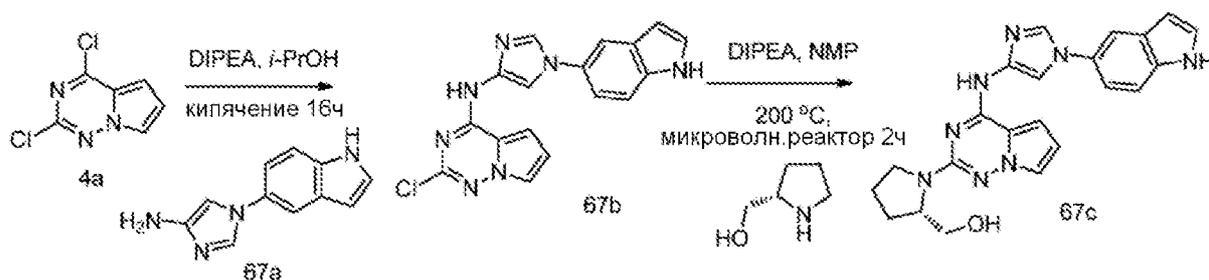
Соединение 66b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (112 мг, 0,59 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,31 мл, 1,78 ммоль) и 1-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-амина (66a) (95 мг, 0,59 ммоль; получали по методике, описанной в публикации Bleicher, Konrad et al; в PCT Int. Appl., 2011089132, 28 Jul 2011). Это давало после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM от 0 до 40%] 2-хлор-N-(1-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (66b) (27 мг, 15% выход) в виде твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,64-8,49 (m, 2H), 8,25 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 2H), 6,72 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); MS (ES⁺): 312,3 (M+1); MS (ES⁻): 310,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (66с)

Соединение 66с получали из 2-хлор-N-(1-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (66b) (27 мг, 0,09 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (44 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA (0,05 мл, 0,26 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с

помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (66с) (9 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,51 (s, 1H), 8,48 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,47-7,31 (m, 2H), 7,22-7,09 (m, 1H), 6,46-6,37 (m, 1H), 5,02-4,81 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,90-3,73 (m, 1H), 3,63-3,46 (m, 1H), 3,47-3,15 (m, 2H), 2,19-1,69 (m, 4H); MS (ES+): 377,4 (M+1), 399,4 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 97,04%.

Схема 67



Получение (S)-(1-(4-((1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (67с)

Стадия 1: Получение N-(1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (67b)

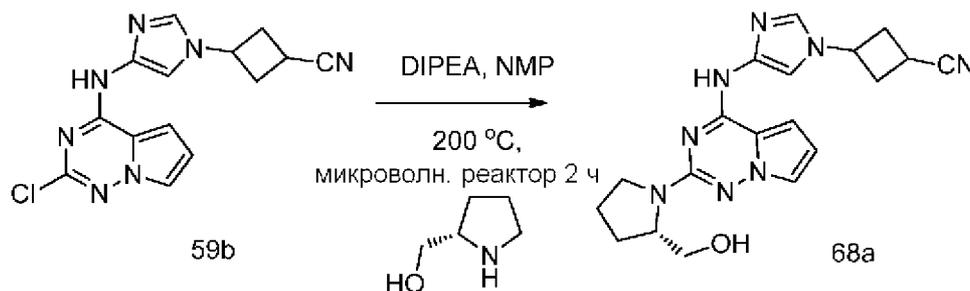
Соединение 67b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (215 мг, 1,14 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,6 мл, 3,43 ммоль) и 1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-амин (67a) (249 мг, 1,26 ммоль). Это давало N-(1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (67b) (314 мг, 79% выход) в виде светло-розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,16-8,05 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 1H), 6,72 (p, $J=3,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,58-6,46 (m, 1H); MS (ES+): 350,4 (M+1), 372,4 (M+Na); MS (ES-): 348,3 (M-1), 384,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,41%.

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (67с)

Соединение 67с получали из N-(1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (67b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (145 мг, 1,43 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(1H-индол-5-ил)-1H-

имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (67с) (80 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,48 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,09 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,87 (t, $J=5,1$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,28-4,06 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,47-3,25 (m, 2H), 2,11-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 415,5 (M+1); MS (ES-): 413,5 (M-1), 449,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,37%.

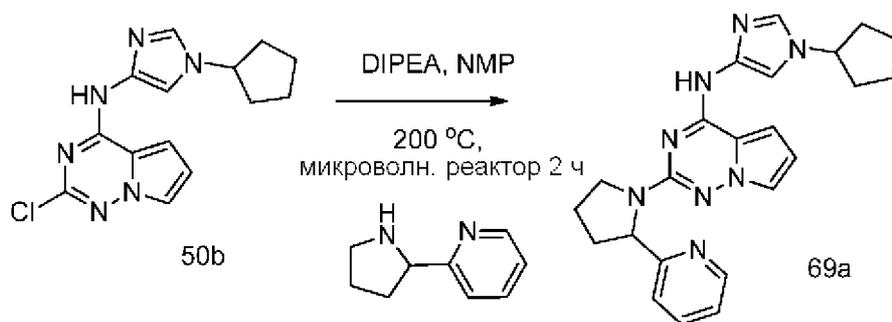
Схема 68



Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (68a)

Соединение 68a получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (59b) (50 мг, 0,16 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (81 мг, 0,8 ммоль) и DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрил (68a) (36 мг, 60% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,72 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,80 (t, $J=5,2$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,77-4,63 (m, 1H), 4,23-4,04 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,27-3,12 (m, 1H), 2,98-2,62 (m, 4H), 2,16-1,75 (m, 4H); MS (ES+): 379,5 (M+1); 401,5 (M+Na).

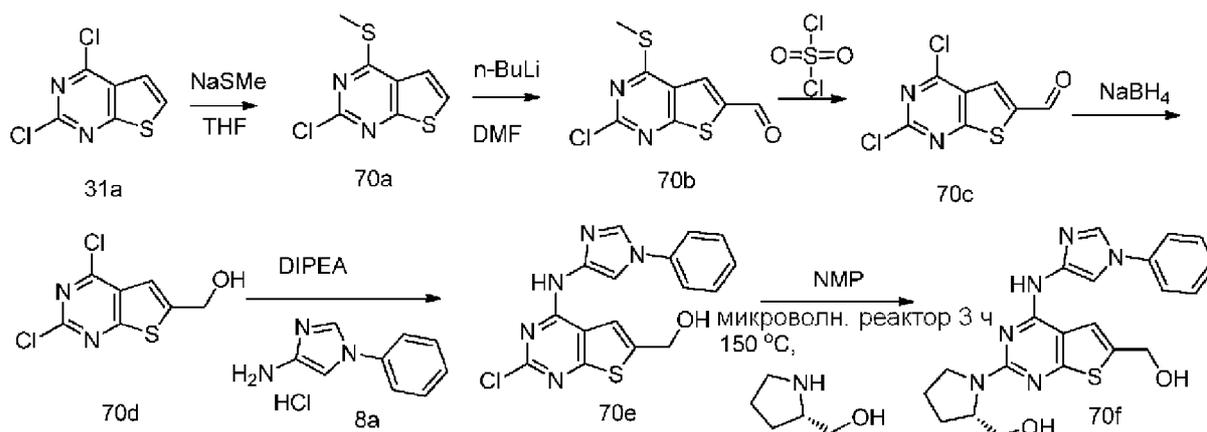
Схема 69



Получение N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (69a)

Соединение 69a получали из 2-хлор-N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (50b) (50 мг, 0,17 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (73 мг, 0,5 ммоль) и DIPEA (0,09 мл, 0,5 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-циклопентил-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (69a) (48 мг, 70% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,61-8,50 (m, 1H), 7,67 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26-7,13 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 1H), 7,04-6,89 (m, 1H), 6,36 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,31 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,43-4,23 (m, 1H), 3,79 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,68-3,50 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,18-1,87 (m, 5H), 1,89-1,53 (m, 6H); MS (ES+): 415,5 (M+1), 437,5 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 98,48%.

Схема 70



Получение (S)-1-(6-(гидроксиметил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (70f)

Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидина (70a)

К раствору 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (4 г, 19,51 ммоль) в THF (100 мл) при 0 °C добавляли тиометоксид натрия (1,418 г, 19,51 ммоль) и давали достигнуть комнатной температуры. Реакцию останавливали путем добавления 1 н. HCl и смесь

выливали в воду (200 мл). Отделенное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме и получали 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин (70a) (3,76 г, 89% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (70b)

К раствору 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидина (70a) (3,68 г, 17,0 ммоль) в сухом THF (100 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-бутиллитий (1,6 М раствор в гексанах, 21,25 мл, 34,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч и реакцию останавливали путем проводимого по каплям медленного добавления *N,N*-диметилформамида (2,63 мл, 34,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и давали нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали с помощью 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (2×20 мл); рассолом (20 мл) сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании с помощью 0-100% этилацетата в гексанах] и получали 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид (70b) (2,48 г, 60% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 2,73 (s, 3H); MS (ES⁺): 277,2 (M+Na).

Стадия 3: Получение 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (70c)

К раствору 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (70b) (2 г, 8,17 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) и дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли сульфурилхлорид (3,32 мл, 40,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C и реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей и водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегид (70c) (1,9 г, 100% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Стадия 4: Получение (2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (70d)

К раствору 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (70c) (1 г, 4,29 ммоль) в THF (30 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре добавляли борогидрид натрия (162 мг, 4,29 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), реакцию останавливали с помощью 1 н. HCl. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), при элюировании с помощью 0-100% этилацетата в гексанах] и получали (2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанол (70d) (450 мг, 45% выход) в виде белого

твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43 (t, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,07 (t, $J=5,7$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,83 (dd, $J=5,8, 1,3$ Гц, 2H).

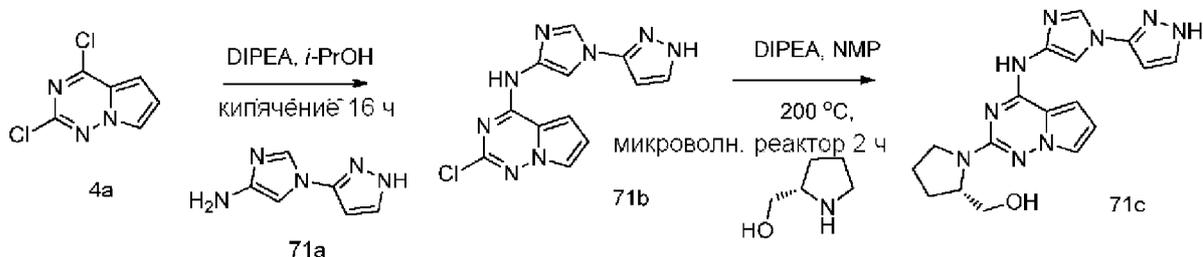
Стадия 5: Получение (2-хлор-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (70e)

Соединение 70e получали по методике, представленной на схеме 1, из (2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (70d) (40 мг, 0,17 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,12 мл, 0,68 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (8a) (50 мг, 0,26 ммоль). Это давало (2-хлор-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанол (70e) (25 мг, 41% выход) в виде светлорозового твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,25 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=8,4, 1,4$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,46-7,35 (m, 1H), 5,83 (t, $J=5,8$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,72 (d, $J=5,6$ Гц, 2H); MS (ES+): 380,3 (M+Na), (ES-): 356,2 (M-1).

Стадия 6: Получение (S)-(1-(6-(гидроксиметил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (70f)

Соединение 70f получали из (2-хлор-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (70e) (24 мг, 0,07 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (20 мг, 0,2 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(6-(гидроксиметил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (70f) (10 мг, 35% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,85-7,67 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,42 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 1H), 5,50 (t, $J=5,7$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 5,05-4,82 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,57 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,42-3,99 (m, 1H), 3,97-3,34 (m, 4H), 2,16-1,76 (m, 4H); MS (ES+): 423,4 (M+1), (ES-): 421,3 (M-1), 457,4 (M+Cl).

Схема 71



Получение (S)-(1-(4-((1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (71c)

Стадия 1: Получение N-(1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (71b)

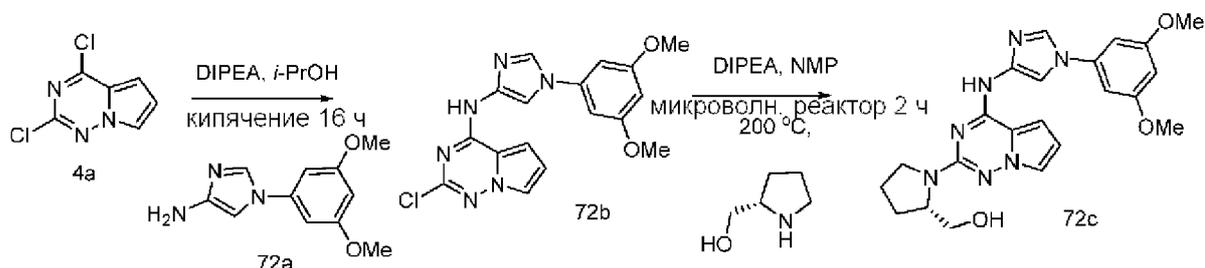
Соединение 71b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-

дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (357 мг, 1,9 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,0 мл, 5,7 ммоль) и 1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-амина (71a) (340 мг, 2,28 ммоль). Это давало N-(1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (71b) (496 мг, 87% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,35-8,13 (m, 1H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 7,81-7,66 (m, 1H), 7,52-7,26 (m, 1H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,67-6,53 (m, 1H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,71 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 6,60 (d, J=2,5 Гц, 1H); MS (ES+): 301,3(M+1); MS (ES-): 299,3(M-1); Чистота по данным HPLC: 98,56%.

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (71c)

Соединение 71c получали из N-(1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (71b) (90 мг, 0,3 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (151 мг, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,9 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO $_3$, (S)-(1-(4-((1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (71c) (86 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,54 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=2,4, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=2,4, 1,7 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,39 (dd, J=4,4, 2,4 Гц, 1H), 4,86 (t, J=5,6 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 4,25-4,04 (m, 1H), 3,88-3,71 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,45-3,24 (m, 2H), 2,17-1,70 (m, 4H); MS (ES+): 366,5(M+1), 388,5 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 99,33%.

Схема 72



Получение (S)-(1-(4-((1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (72c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (72b)

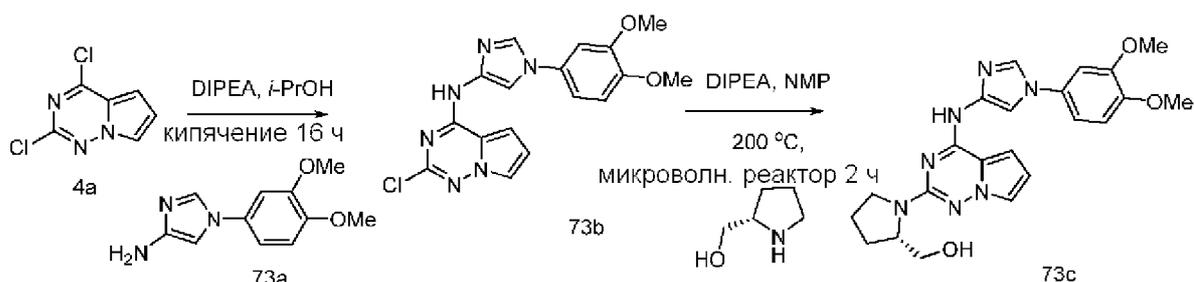
Соединение 72b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (313 мг, 1,67 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с

использованием DIPEA (0,87 мл, 5,0 ммоль) и 1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (72a) (365 мг, 1,67 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (72b) (492 мг, 80% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,29 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 6,72 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,83 (s, 6H); MS (ES+): 371,4 (M+1); MS (ES-): 369,3 (M-1); Чистота по данным HPLC: 98,98%.

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (72c)

Соединение 72c получали из 2-хлор-N-(1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (72b) (100 мг, 0,27 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (136 мг, 1,35 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (72c) (73 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,27 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=2,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 6,47 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,82 (t, $J=5,1$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,27-4,13 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 3,49-3,24 (m, 2H), 2,10-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 436,5 (M+1), 458,4 (M+Na); MS (ES-): 434,4 (M-1); Чистота по данным HPLC: 98,94%.

Схема 73



Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (73c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (73b)

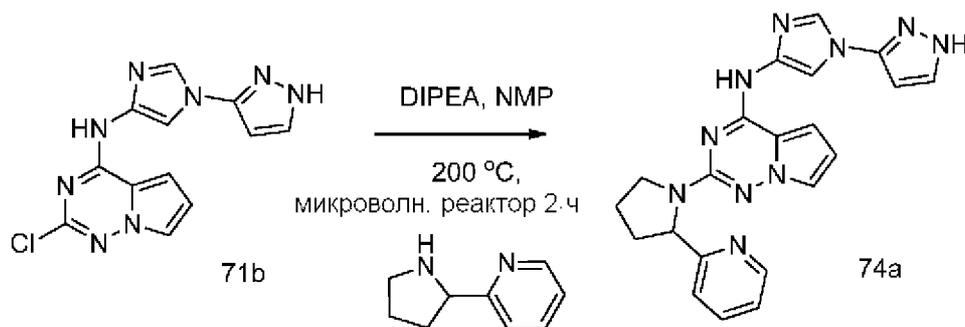
Соединение 73b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (313 мг, 1,67 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,87 мл, 5,0 ммоль) и 1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (73a) (365 мг, 1,67 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3,4-диметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (73b) (513 мг, 83% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,16 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,49-7,34 (m, 1H), 7,25 (t, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,72 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H); MS (ES+): 371,5 (M+1); MS (ES-): 369,3 (M-1); Чистота по данным HPLC: 99,51%.

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (73c)

Соединение 73c получали из 2-хлор-N-(1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (73b) (100 мг, 0,27 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (136 мг, 1,35 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(4-((1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (73c) (38 мг, 32% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,16 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,14 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,85 (t, $J=5,1$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,19 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,47-3,25 (m, 2H), 2,09-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 436,5 (M+1); MS (ES-): 434,4 (M-1).

Схема 74

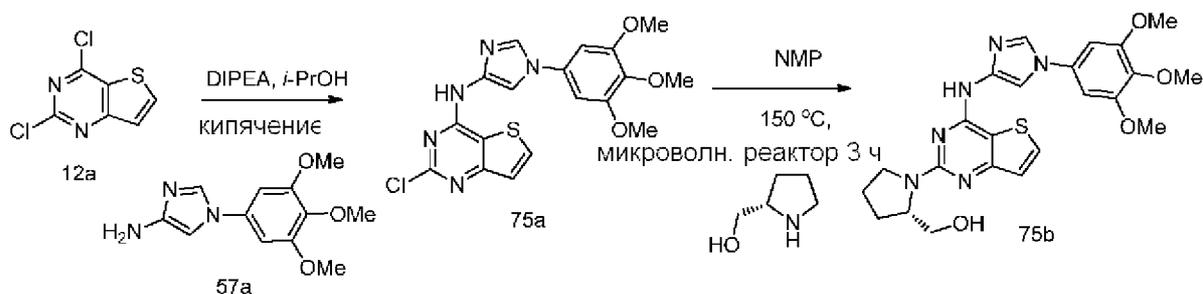


Получение N-(1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (74a)

Соединение 74a получали из N-(1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (71b) (90 мг, 0,3 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (133 мг, 0,9 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,9 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , N-(1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-

ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (74a) (53 мг, 43% выход) в виде желтоватого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,43 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,40 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73-7,46 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,17-7,03 (m, 2H), 6,69 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,38 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,98-3,78 (m, 1H), 3,78-3,50 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,11-1,71 (m, 3H); MS (ES⁺): 413,5 (M+1), 435,5 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 98,54%.

Схема 75



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (75b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (75a)

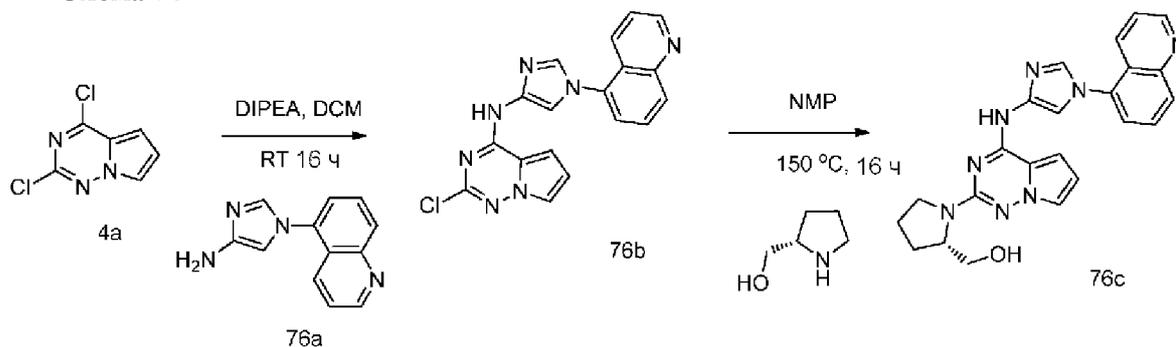
Соединение 75a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (304 мг, 1,48 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,52 мл, 2,97 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (370 мг, 1,48 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (75a) (403 мг, 65% выход) в виде светлорозового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES⁺): 440,3 (M+Na), (ES⁻): 416,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (75b)

Соединение 75b получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (75a) (100 мг, 0,24 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (73 мг, 0,72 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (75b) (93 мг, 81% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,22 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,09-7,98 (m, 1H), 7,93 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,29-4,79 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,53-4,04 (m, 1H), 3,88

(s, 6H), 3,81-3,55 (m, 5H), 3,46-3,24 (m, 2H), 2,10-1,69 (m, 4H); MS (ES+): 483,5 (M+1), 505,5 (M+Na), 965,8 (2M+1), 987,8 (2M+Na), (ES-): 481,5 (M-1).

Схема 76



Получение (S)-1-(4-((1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (76с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (76b)

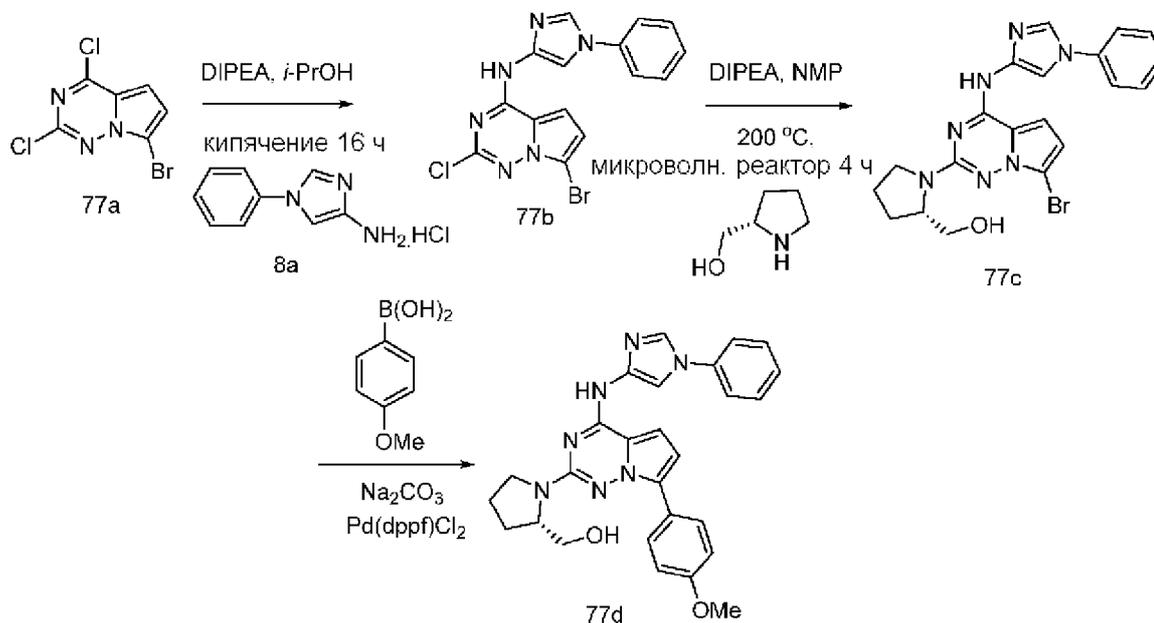
Соединение 76b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (0,5 г, 2,65 ммоль) в DCM (20 мл) с использованием DIPEA (1,03 г, 7,97 ммоль) и 1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (76a) (0,67 г, 3,19 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-80% этилацетата в гексанах) 2-хлор-N-(1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (76b) (300 мг, 31% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,45 (s, 1H), 9,04-9,03 (s, 1H), 8,23-8,20 (d, 1H), 8,11-7,96 (d, 2H), 7,93-7,91 (t, 1H), 7,84-7,82 (m, 3H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,45-7,44 (s, 1H), 6,75-6,74 (s, 1H); MS (ES+): 362,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (76с)

При перемешивании раствор 2-хлор-N-(1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (76b) (300 мг, 0,83 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (838 мг, 8,29 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% этилацетата в метаноле) и получали (S)-1-(4-((1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (76с) (110 мг, 31%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,03 (dd, $J=4,1, 1,6$ Гц, 1H), 8,30-8,10 (m, 2H), 8,02 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,80 (dd, $J=7,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,6, 4,2$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,41 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,51

(t, J=5,3 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,63-3,49 (m, 1H), 3,47-3,20 (m, 3H), 1,98-1,68 (m, 4H); MS (ES+) 449,5 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 94,15%.

Схема 77



Получение (S)-1-(7-(4-метоксифенил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (77d)

Стадия 1: Получение 7-бром-2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (77b)

Соединение 77b получали по методике, представленной на схеме 1, из 7-бром-2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (77a) (50 мг, 0,19 ммоль; CAS# 1008112-03-5) в 2-пропанол (6 мл) с использованием DIPEA (0,67 мл, 3,83 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амин.HCl (8a) (250 мг, 1,28 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г при элюировании смесью 9:1 этилацетата и метанола в гексанах (от 0 до 100%)] 7-бром-2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (77b) (22 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,57 (dd, J=8,8, 7,1 Гц, 2H), 7,52 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 6,91 (d, J=4,7 Гц, 1H). MS (ES+): 389,2, 391,3 (M+2); MS (ES-): 387,2, 389,1 (M+2).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-бром-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (77c)

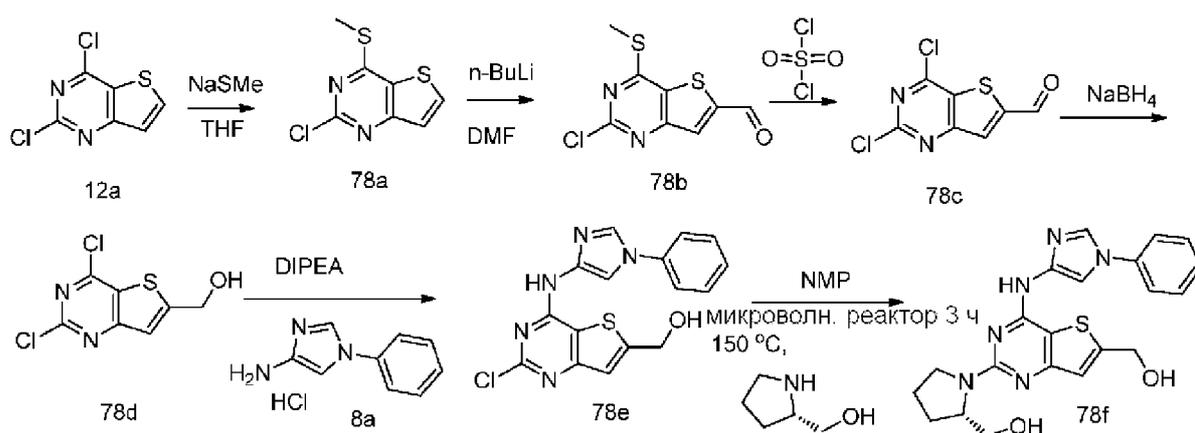
Соединение 77c получали из 7-бром-2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (77b) (50 мг, 0,13 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,04 мл, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,07 мл, 0,39 ммоль) в NMP (0,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (4 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CHCl₃ от

0 до 20%] (S)-(1-(7-бром-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (77с), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение (S)-(1-(7-(4-метоксифенил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (77d)

Взвесь (S)-(1-(7-бром-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (77с) (20 мг, 0,04 ммоль), 4-метоксифенилбороновой кислоты (33 мг, 0,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (7 мг, 8,80 мкмоль), карбоната натрия (12 мг, 0,11 ммоль) в герметизированном реакторе с принудительным потоком азота в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и фильтровали через слой целита. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде]. Соответствующие фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали для удаления ацетонитрил. Водный раствор подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме и получали (S)-(1-(7-(4-метоксифенил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (77d) (6 мг, 28% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,53 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,22-8,13 (m, 2H), 8,01 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,36 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,81 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,44 (q, J=10,0, 9,2 Гц, 2H), 2,16-1,82 (m, 4H); MS (ES⁺): 482,6 (M+1).

Схема 78



Получение (S)-(1-(6-(гидроксиметил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (78f)

Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(метилтио)тиено[3,2-d]пиримидина (78a)

Соединение 78a получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (2 г, 9,75 ммоль) и тиометоксида натрия (0,75 г, 10,24 ммоль) по методике, описанной на стадии 1

схемы 70. Это давало после обработки 2-хлор-4-(метилтио)тиено[3,2-d]пиримидин (78a) (1,85 г, 88% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 2,75 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-хлор-4-(метилтио)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегида (78b)

Соединение 78b получали из 2-хлор-4-(метилтио)тиено[3,2-d]пиримидина (78a) (1 г, 4,61 ммоль) по методике, описанной на стадии 2 схемы 70. Это давало после обработки 2-хлор-4-(метилтио)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегид (78b) (1,05 г, 93% выход) в виде красного твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 2,77 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегида (78c)

Соединение 78c получали из 2-хлор-4-(метилтио)тиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегида (78b) (200 мг, 0,82 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 70. Это давало после обработки 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегид (78c) (75 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Стадия 4: Получение (2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метанола (78d)

Соединение 78d получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегида (78c) (70 мг, 0,3 ммоль) по методике, описанной на стадии 4 схемы 70. Это давало после обработки (2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метанол (78d) (95 мг) в виде светло-оранжевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,43 (t, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,07 (t, $J=5,7$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,83 (dd, $J=5,8, 1,3$ Гц, 2H).

Стадия 5: Получение (2-хлор-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метанола (78e)

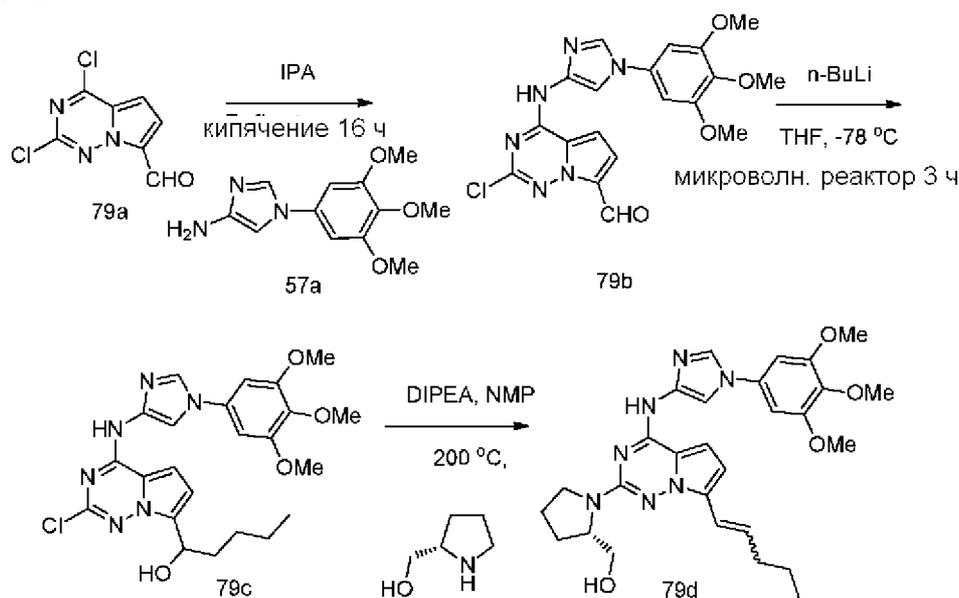
Соединение 78e получали по методике, представленной на схеме 1, из (2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метанола (78d) (90 мг, 0,38 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,1 мл, 0,57 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (8a) (91 мг, 0,57 ммоль). Это давало (2-хлор-4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метанол (78e) (45 мг, 33% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99-10,67 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,92 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,78 (d, $J=5,4$ Гц, 2H); MS (ES⁺): 358,3 (M+1), (ES⁻): 356,3 (M-1).

Стадия 6: Получение (S)-(1-(6-(гидроксиметил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (78f)

Соединение 78f получали из (2-хлор-4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метанола (78e) (39 мг, 0,11 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (33 мг, 0,33 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1%

TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(6-(гидроксиметил)-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (78f) (12 мг, 26% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,20 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,81-7,59 (m, 2H), 7,51 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,72 (t, $J=5,8$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 5,04 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,70 (dd, $J=5,8, 1,2$ Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,88-3,69 (m, 1H), 3,69-3,49 (m, 2H), 3,44-3,24 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 423,4 (M+1); (ES-): 421 (M-1); Чистота по данным HPLC: 95,50%.

Схема 79



Получение (S)-(1-(7-(пент-1-ен-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (79d)

Стадия 1: Получение 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b)

Соединение 79b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79a) (400 мг, 1,85 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,97 мл, 5,55 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (635 мг, 2,22 ммоль). Это давало 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегид (79b) (564 мг, 71% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,46 (s, 0H), 8,25 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H). MS (ES+): 429,5 (M+1); MS (ES-): 427,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 1-(2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)пентан-1-ола (79c)

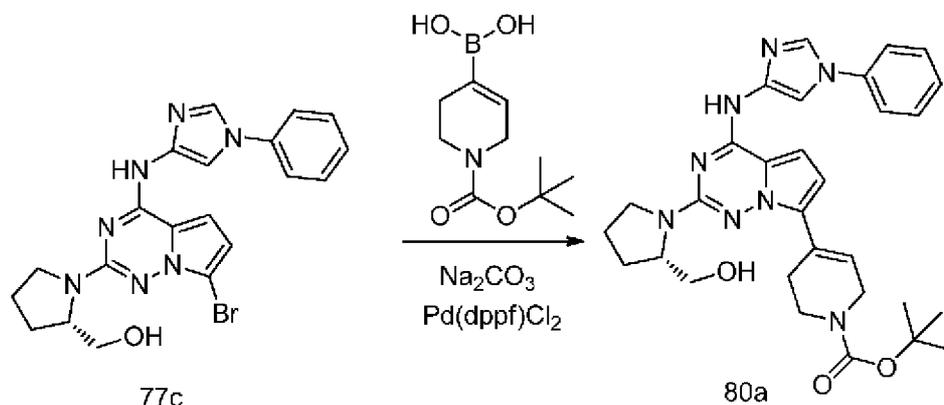
К раствору 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (100 мг, 0,23 ммоль) в THF

(10 мл) при -78°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,32 мл, 0,51 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 20%) и получали 1-(2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пентан-1-ол (79с) (65 мг, 57% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, хлороформ- d) δ 10,51 (s, 1H), 7,94 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,58 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J=7,5, 6,1$ Гц, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 2,14-1,79 (m, 2H), 1,65-1,21 (m, 4H), 0,91 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ES⁺): 487,5 (M+1); MS (ES⁻): 485,5 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(7-(пент-1-ен-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (79d)

Соединение 79d получали из 1-(2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пентан-1-ола (79с) (65 мг, 0,13 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (68 мг, 0,67 ммоль), DIPEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) в NMP (2,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-(1-(7-(пент-1-ен-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (79d) (11 мг, 15% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,47 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,70 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,52-6,40 (m, 1H), 4,84 (t, $J=5,1$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 2H), 2,19 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,56-1,39 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (ES⁺): 534,6 (M+1); MS (ES⁻): 532,7 (M-1), 568,6 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 94,02%.

Схема 80

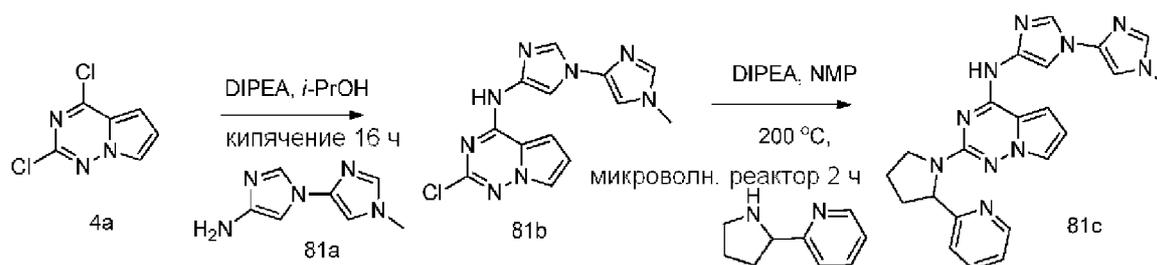


Получение (S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-фенил-

1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (80a)

Соединение 80a получали из (S)-(1-(7-бром-4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (77c) (30 мг, 0,07 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илбороновой кислоты (30,0 мг, 0,13 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (9,69 мг, 0,01 ммоль), карбоната натрия (17,50 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] (S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (80a) (7 мг, 19% выход) в виде коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,52 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,50 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,78 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -73,99; MS (ES⁺): 557,6 (M+1); 579,6 (M+Na).

Схема 81



Получение N-(1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (81c)

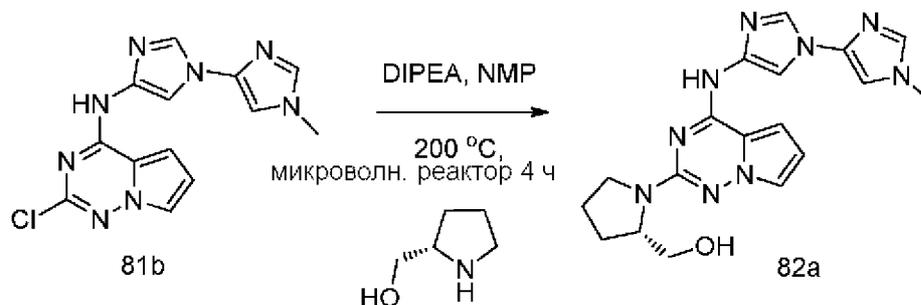
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (81b)

Соединение 81b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (187 мг, 0,99 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,52 мл, 2,98 ммоль) и 1'-метил-1'H-1,4'-биимидазол-4-амина (81a) (162 мг, 0,99 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (81b) (205 мг, 66% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,03 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=4,4, 2,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H); MS (ES⁺): 315,3(M+1), 337,3 (M+Na); MS (ES⁻): 313,3(M-1); Чистота по данным HPLC: 99,21%.

Стадия 2: Получение N-(1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (81c)

Соединение 81с получали из 2-хлор-N-(1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (81b) (70 мг, 0,22 ммоль), 2-(пирролидин-2-ил)пиридина (99 мг, 0,67 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,67 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, N-(1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (81с) (55 мг, 58% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,44 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,44 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,38 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 5,34 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74-3,57 (m, 1H), 2,53-2,25 (m, 1H), 2,11-1,74 (m, 3H); MS (ES⁺): 427,5 (M+1), 449,5 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 98,90%.

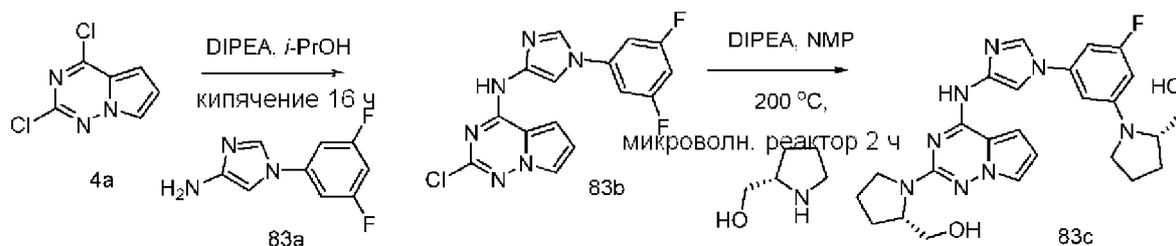
Схема 82



Получение (S)-1-(4-((1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (82a)

Соединение 82a получали из 2-хлор-N-(1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (81b) (70 мг, 0,22 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (112 мг, 1,11 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,67 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃, (S)-1-(4-((1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (82a) (65 мг, 77% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,01 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,71-7,58 (m, 1H), 7,54 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 6,39 (dd, J=4,4, 2,5 Гц, 1H), 5,26-4,98 (m, 1H), 4,31-4,00 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 3H), 3,53-3,25 (m, 3H), 2,16-1,84 (m, 4H); MS (ES⁺): 380,4 (M+1), 402,4 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 99,92%.

Схема 83



Получение ((S)-1-(4-((1-(3-фтор-5-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (83c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,5-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (83b)

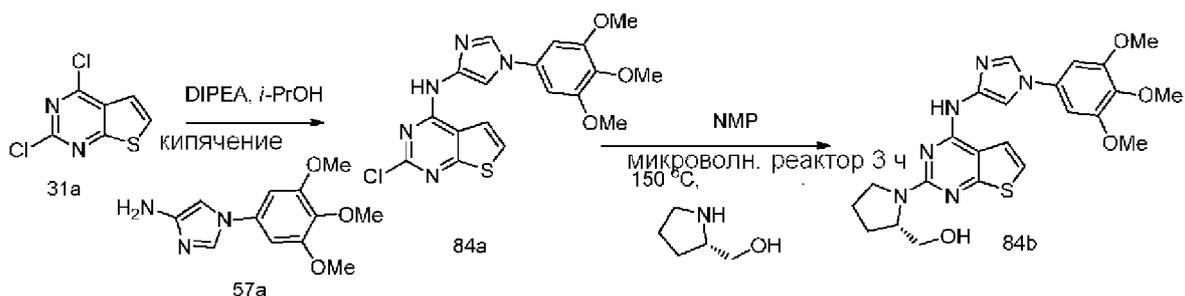
Соединение 83b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (365 мг, 1,94 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,02 мл, 5,83 ммоль) и 1-(3,5-дифторфенил)-1H-имидазол-4-амин (83a) (379 мг, 1,94 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3,5-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (83b) (521 мг, 77% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,38 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,31 (tt, $J=9,3, 2,2$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -107,50; MS (ES+): 347,3 (M+1); MS (ES-): 345,2 (M-1); Чистота по данным HPLC: 98,86%.

Стадия 2: Получение ((S)-1-(4-((1-(3-фтор-5-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (83c)

Соединение 83c получали из 2-хлор-N-(1-(3,5-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (83b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (146 мг, 1,44 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , ((S)-1-(4-((1-(3-фтор-5-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (83c) (66 мг, 47% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=2,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,90-6,77 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,46-6,33 (m, 2H), 4,83 (t, $J=6,1$ Гц, 2H, способный обмениваться с D_2O), 4,27-4,08 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,53-3,29 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,22-1,72 (m, 8H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -110,98-111,15 (m); $^{19}\text{FCPD NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -111,06; MS (ES+): 493,5 (M+1); MS (ES-): 491,4 (M-1), 527,6 (M+Cl); Чистота по данным

HPLC: 96,03%.

Схема 84



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (84b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (84a)

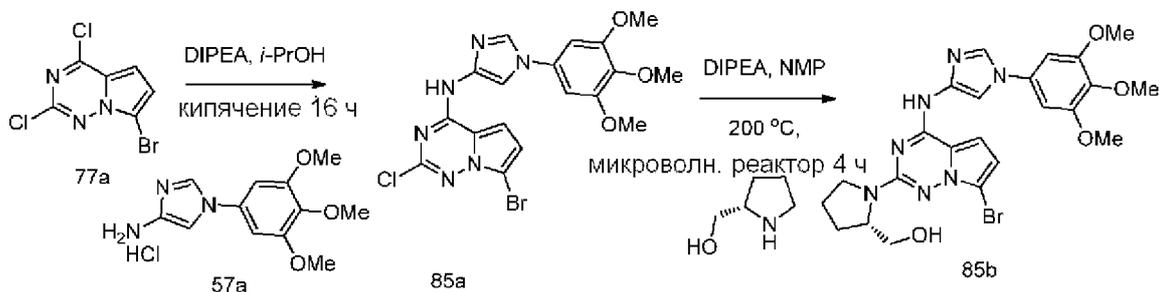
Соединение 84a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (0,4 г, 1,95 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,36 мл, 7,8 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (669 мг, 2,34 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (84a) (275 мг, 34% выход) в виде темно-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,01 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 440,3 (M+Na), (ES-): 416,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (84b)

Соединение 84b получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (84a) (100 мг, 0,24 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (73 мг, 0,72 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (84b) (65 мг, 56% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,23 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,08-7,94 (m, 1H), 7,79 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,90 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,47-4,24 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,82-3,51 (m, 5H), 3,46-3,23 (m, 2H), 2,13-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 483,4 (M+1), 505,4 (M+Na), (ES-): 481,4 (M-1); гидрохлорид соединения 84b получали путем очистки неочищенной реакционной смеси, полученной выше на стадии 2, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,36 (s, 1H), 8,45 (s,

1H), 8,20-7,84 (m, 2H), 7,37 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,68-4,19 (m, 1H), 4,14-3,07 (m, 13H), 2,20-1,76 (m, 4H). MS (ES+): 483,2 (M+1), 505,3 (M+Na); MS (ES-): 517,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC; 95,11%.

Схема 85



Получение (S)-1-(7-бром-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (85b)

Стадия 1: Получение 7-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (85a)

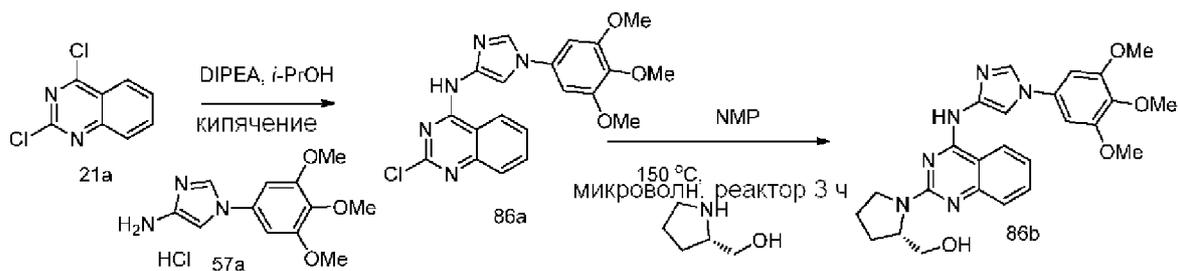
Соединение 85a получали по методике, представленной на схеме 1, из 7-бром-2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (77a) (500 мг, 1,87 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,62 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,71 г, 2,47 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 40 г при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] 7-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (85a) (480 мг, 53% выход) в виде коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=4,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,90 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H). MS (ES+): 481,3 (M+2); MS (ES-): 479,2, 481,2 (M+2).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-бром-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (85b)

Соединение 85b получали из 7-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (85a) (50 мг, 0,1 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,03 мл, 0,31 ммоль) и DIPEA (0,06 мл, 0,31 ммоль) в NMP (3 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(7-бром-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (85b) (16 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,68 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,26 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,55 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,07-1,83 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -74,03; MS (ES+):

544,4, 546,4 (M+2); MS (ES-): 542,4, 544,3 (M+2).

Схема 86



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (86b)

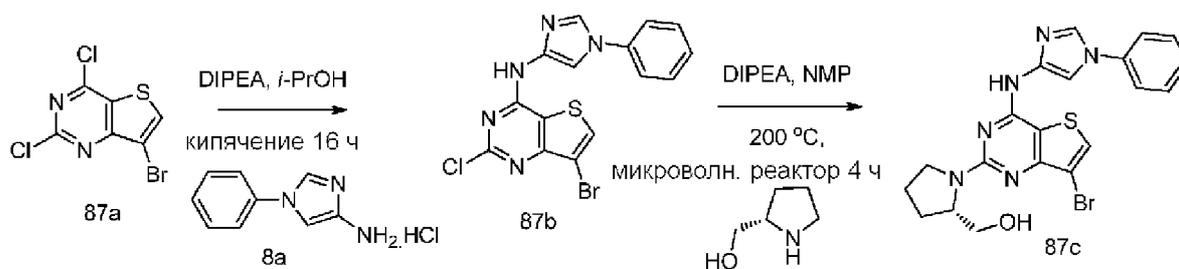
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (86a)

Соединение 86a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорхиназолина (21a) (0,4 г, 2,01 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,4 мл, 8,04 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,69 г, 2,41 ммоль). Это давало 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (86a) (1,26 ммоль, 63% выход) в виде светло-розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,75 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES+): 412,4 (M+1), 434,3 (M+Na), (ES-): 410,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (86b)

Соединение 86b получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (86a) (100 мг, 0,24 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (74 мг, 0,73 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (86b) (55 мг, 48% выход) в виде кремового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,59-10,09 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,47 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20-7,94 (m, 1H), 7,54 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,09-4,67 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,56-4,14 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,69 (s, 5H), 3,57-3,17 (m, 1H), 2,18-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 477,5 (M+1), (ES-): 475,5 (M-1).

Схема 87



Получение (S)-(1-(7-бром-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (87с)

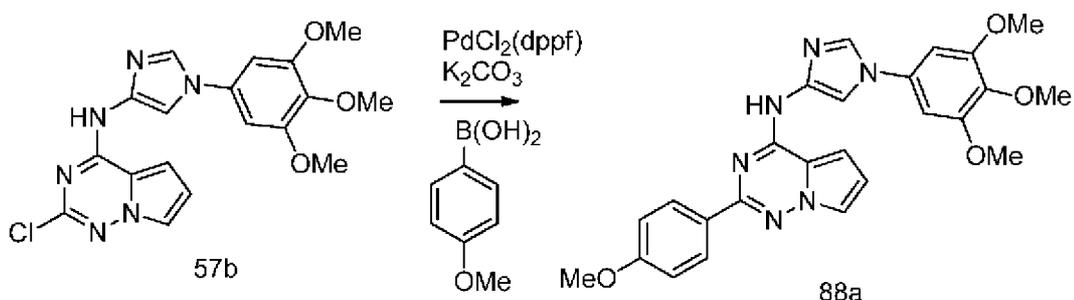
Стадия 1: Получение 7-бром-2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (87b)

Соединение 87b получали по методике, представленной на схеме 1, из 7-бром-2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (87a) (0,2 г, 0,70 ммоль; CAS # 41102-25-4) в 2-пропанол (6 мл) с использованием DIPEA (0,67 мл, 3,83 ммоль) и 1-фенил-1H-имидазол-4-амина.HCl (8a) (182 мг, 0,93 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 12 г, при элюировании смесью 9:1 этилацетата и метанола в гексанах (от 0 до 100%)] 7-бром-2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (87b) (122 мг, 43% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 1H). MS (ES $^-$): 404,1, 406,1 (M-2).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-бром-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (87с)

Соединение 87с получали из 7-бром-2-хлор-N-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (87b) (50 мг, 0,12 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,04 мл, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,06 мл, 0,37 ммоль) в NMP (0,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующей лиофилизацией (S)-(1-(7-бром-4-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (87с) (22 мг, 38% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,78-8,54 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21-8,01 (m, 1H), 7,74-7,54 (m, 4H), 7,54-7,43 (m, 1H), 4,38-4,15 (m, 1H), 4,14-3,93 (m, 2H), 3,93-3,65 (m, 2H), 2,44-2,21 (m, 1H), 2,21-1,99 (m, 2H), 1,99-1,79 (m, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, Метанол- d_4) δ -77,25; MS (ES $^+$): 471,3, 473,3 (M+2). Чистота по данным HPLC: 97,84%.

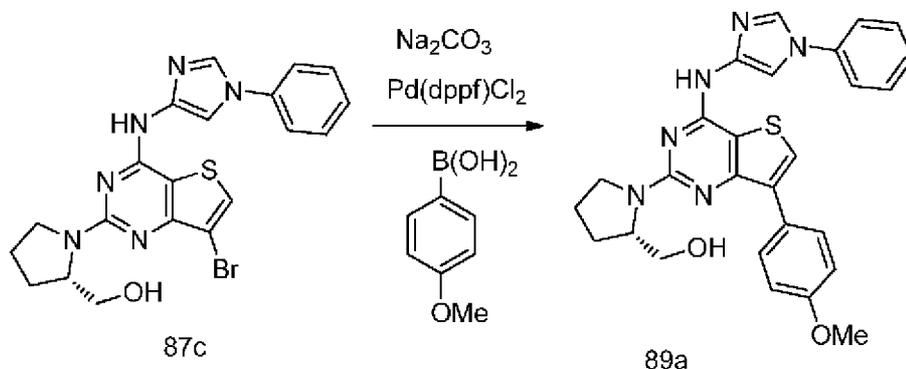
Схема 88



Получение 2-(4-метоксифенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ина (88a)

Соединение 88a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ина (57b) (200 мг, 0,5 ммоль), 4-метоксифенилбороновой кислоты (114 мг, 0,75 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (73 мг, 0,100 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1 мл) с использованием карбоната калия (207 мг, 1,5 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки 2-(4-метоксифенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ин (88a) (52 мг, 22% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,33-8,29 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08-6,97 (m, 4H), 6,73-6,67 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 473,5 (M+1), 495,4 (M+Na), MS (ES-): 471,4 (M-1), 507,4 (M+Cl).

Схема 89

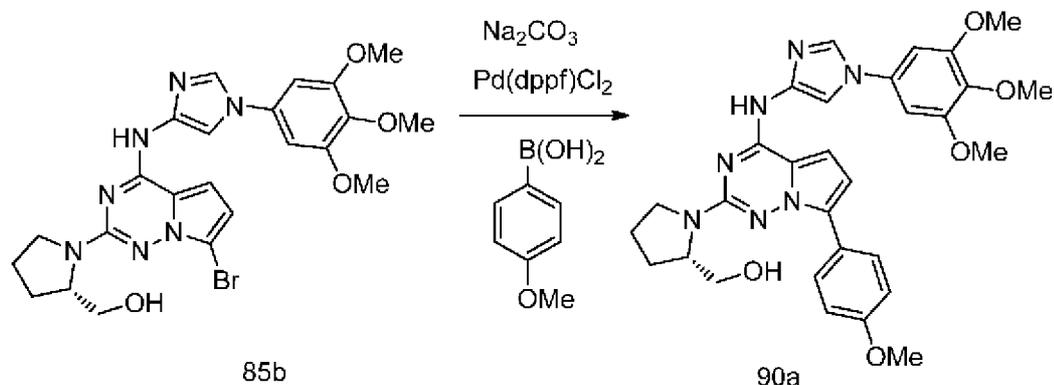


Получение (S)-(1-(7-(4-метоксифенил)-4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (89a)

Соединение 89a получали из (S)-(1-(7-бром-4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (87c) (50 мг, 0,11 ммоль), 4-метоксифенилбороновой кислоты (81 мг, 0,53 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4 мг, 5,30 мкмоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) с использованием карбоната натрия (28 мг, 0,27 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] и лиофилизации (S)-(1-(7-(4-метоксифенил)-4-(1-фенил-1H-имидазол-4-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (89a) (20 мг, 38% выход)

в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, Метанол- d_4): δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J=11,6, 7,7$ Гц, 4H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,13-7,03 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (dd, $J=10,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,34-2,17 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,87 (s, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, Метанол- d_4) δ -77,28; MS (ES+): 499,5 (M+1), 521,5 (M+Na); MS (ES-): 497,5 (M-1).

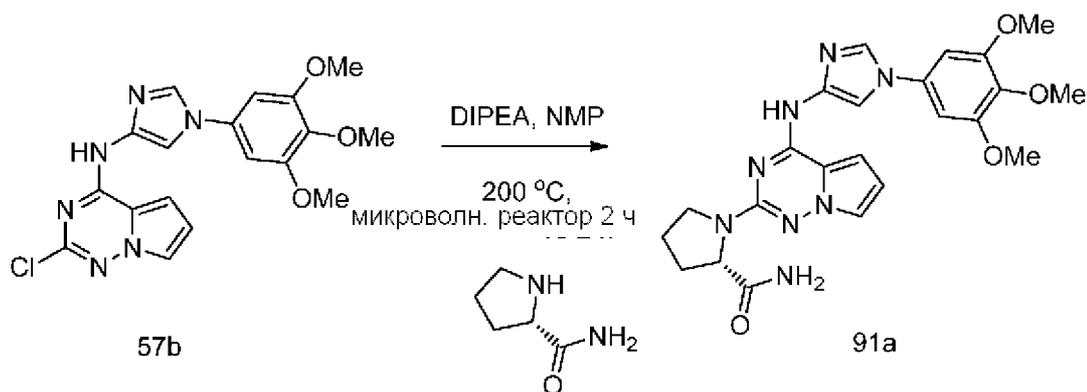
Схема 90



Получение (S)-(1-(7-(4-метоксифенил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (90a)

Соединение 90a получали из (S)-(1-(7-бром-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (85b) (70 мг, 0,13 ммоль), 4-метоксифенилбороновой кислоты (98 мг, 0,64 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (5 мг, 6,43 мкмоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) с использованием карбоната натрия (34 мг, 0,32 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] и лиофилизации (S)-(1-(7-(4-метоксифенил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (90a) (31 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,57 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06-6,92 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,36-4,16 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,92-3,87 (m, 6H), 3,83-3,75 (m, 3H), 3,73-3,64 (m, 3H), 3,57 - 3,31 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -74,45; MS (ES+): 572,6, 594,6 (M+Na), 610,4 (M+K).

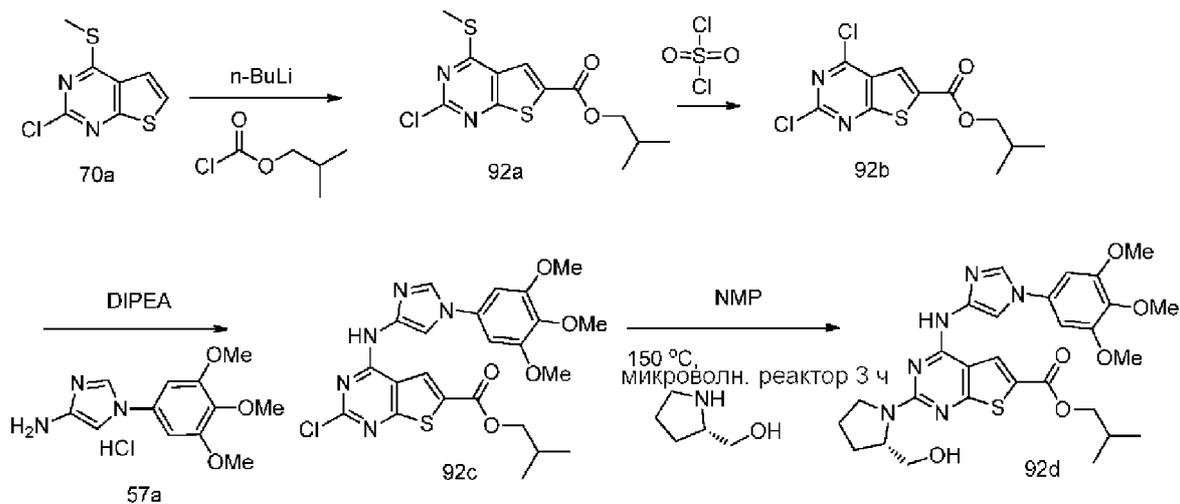
Схема 91



Получение (S)-1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (91a)

Соединение 91a получали при перемешивании из суспензии 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (0,2 г, 0,5 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,17 г, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,26 мл, 1,5 ммоль) в NMP (2 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (91a) (50 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,50 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,22 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,17 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,02 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 6,41 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,93 (t, $J=4,2$ Гц, 6H), 3,68 (t, $J=4,2$ Гц, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,95 (d, $J=13,6$ Гц, 4H); MS (ES+): 479,5 (M+1).

Схема 92



Получение (S)-изобутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (92d)

Стадия 1: Получение изобутил-2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-

карбоксилата (92a)

Соединение 92a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 70, из 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидина (70a) (0,5 г, 2,31 ммоль) в THF (20 мл) с использованием н-бутиллития (1,6 М раствор в гексанах, 3,03 мл, 4,85 ммоль) и с остановкой реакции изобутилхлорформиатом (0,6 мл, 4,61 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (25 г) при элюировании с помощью 0-100% этилацетата в гексанах] изобутил-2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат (92a) (403 мг, 55% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 4,14 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,04 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 0,97 (d, J=6,7 Гц, 6H); MS (ES+): 339,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение изобутил-2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (92b).

Соединение 92b получали по методике, описанной на стадии 3 схемы 70, из изобутил-2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (92a) (375 мг, 1,18 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и DCM (5 мл) с использованием сульфурилхлорида (0,48 мл, 5,92 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью 0-100% этилацетата в гексанах] изобутил-2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат (92b) (174 мг, 48% выход) в виде сиропа; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 4,17 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,06 (dt, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 0,99 (d, J=6,8 Гц, 6H).

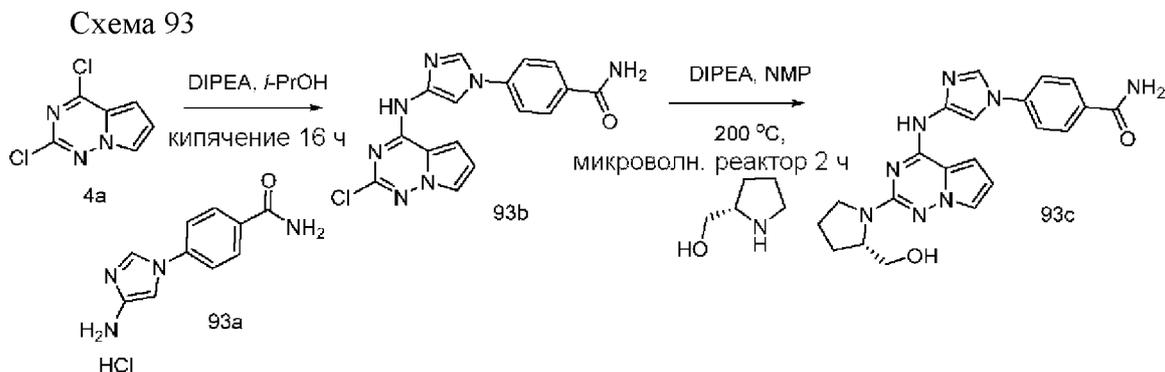
Стадия 3: Получение изобутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (92c)

Соединение 92c получали по методике, представленной на схеме 1, из изобутил-2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (92b) (160 мг, 0,52 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием DIPEA (0,27 мл, 1,57 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,22 г, 0,78 ммоль). Это давало изобутил-2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат (92c) (160 мг, 59% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,87 (s, 1H), 8,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,12 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,7 Гц, 6H); MS (ES+): 540,5 (M+Na), (ES-): 516,5 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-изобутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (92d)

Соединение 92d получали из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилата (92c) (80 мг, 0,15 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (46,9 мг, 0,46 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки выливанием реакционной смеси в воду и сбора

твердого вещества, которое отделяли фильтрованием с последующей сушкой в вакууме, (S)-изобутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат (92d) (65 мг, 72% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,63 (s, 1H), 8,12 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,84-3,58 (m, 5H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,13-1,76 (m, 5H), 1,00 (dd, $J=6,6, 1,6$ Гц, 6H); MS (ES+): 583,6 (M+1).



Получение (S)-4-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (93c)

Стадия 1: Получение 4-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (93b)

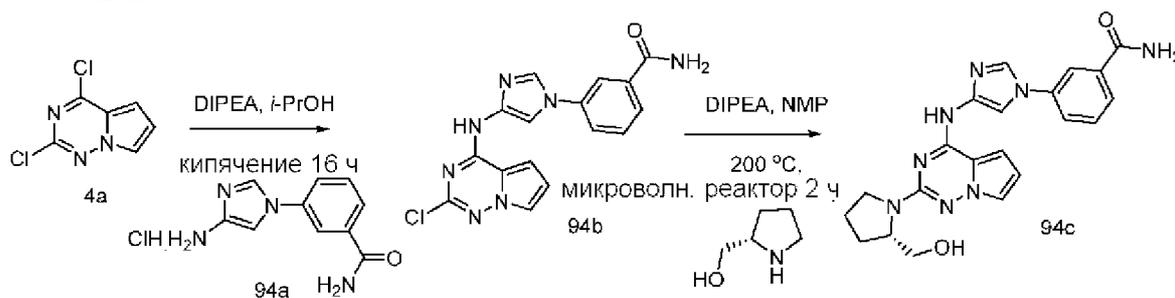
Соединение 93b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (180 мг, 0,97 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,51 мл, 2,92 ммоль) и 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензамидгидрохлорида (93a) (0,26 г, 1,29 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] 4-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамид (93b) (0,26 г, 76% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,37 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,38 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,98 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,40 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H). MS (ES+): 354,4; MS (ES-): 352,3.

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (93c)

Соединение 93c получали из 4-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (93b) (160 мг, 0,45 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,13 мл, 1,34 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,34 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-4-(4-(2-(2-

(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамид (93с) (102 мг, 55% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,57 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,37 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,44 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,40 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,99 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,21 (s, 2H), 3,89-3,70 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,17-1,75 (m, 4H); MS (ES+): 419,4 (M+1); MS (ES-): 453,4 (M+Cl).

Схема 94



Получение (S)-3-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (94с)

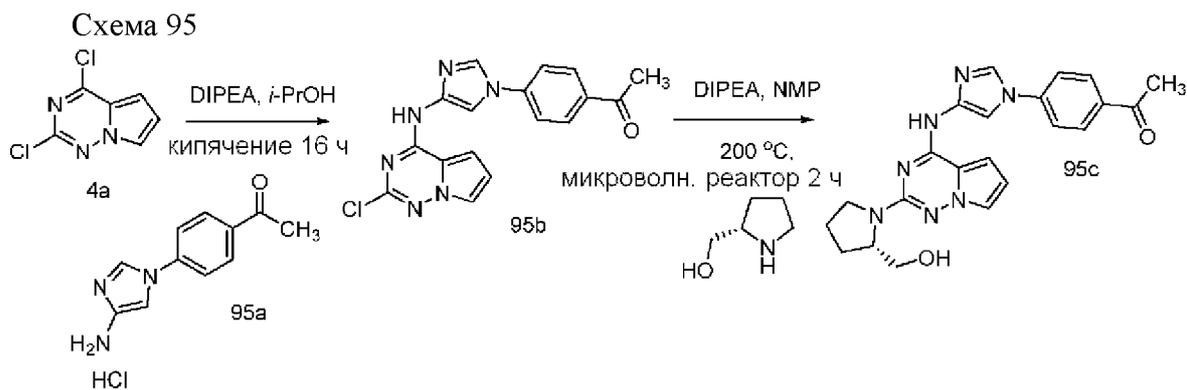
Стадия 1: Получение 3-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (94b)

Соединение 94b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (240 мг, 1,29 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,68 мл, 3,87 ммоль) и 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензамидгидрохлорида (94a) (0,4 г, 1,68 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] 3-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамид (94b) (0,27 г, 60% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,36 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,31 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89 (dt, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H). MS (ES+): 354,3 (M+1); MS (ES-): 352,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-3-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (94с)

Соединение 94с получали из 3-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамида (94b) (150 мг, 0,42 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,13 мл, 1,34 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,27 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в

свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-3-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)бензамид (94с) (0,12 г, 69% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,57 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,30 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,15-8,08 (m, 2H), 8,04 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=8,0, 2,1$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,69-7,53 (m, 2H), 7,39 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=4,4, 1,6$ Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,97 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,21 (s, 1H), 3,78 (dd, $J=10,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,51 (d, $J=18,1$ Гц, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,11-1,82 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,49; MS (ES+): 419,5 (M+1); MS (ES-): 453,4 (M+Cl).



Получение (S)-1-(4-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (95с)

Стадия 1: Получение 1-(4-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (95b)

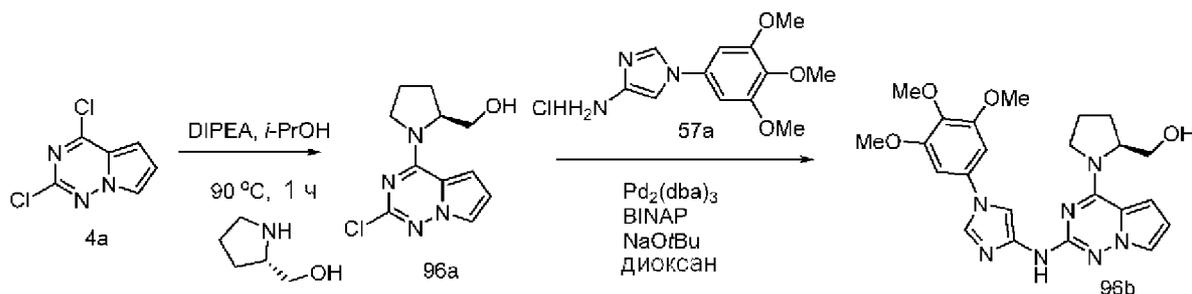
Соединение 95b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4а) (240 мг, 1,3 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,51 мл, 2,92 ммоль) и 1-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанонгидрохлорида (95а) (0,4 г, 1,68 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] 1-(4-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (95b) (0,26 г, 57% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,40 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,45 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,18-8,09 (m, 2H), 8,01 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,79 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 2,62 (s, 3H). MS (ES-): 351,3, 353,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (95с)

Соединение 95с получали из 1-(4-(4-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (95b) (150 мг, 0,43 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,13 мл, 1,34 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,28 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с

помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 , (S)-1-(4-(4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-иламино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (95с) (30 мг, 14% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,79 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,64 (s, 1H), 8,13-8,05 (m, 3H), 7,95 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,44 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 6,43 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,76 (dd, $J=10,0, 3,6$ Гц, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,36 (dd, $J=11,7, 7,1$ Гц, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,11-1,83 (m, 4H). MS (ES+): 418,5 (M+1); MS (ES-): 452,5 (M+Cl).

Схема 96



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a)

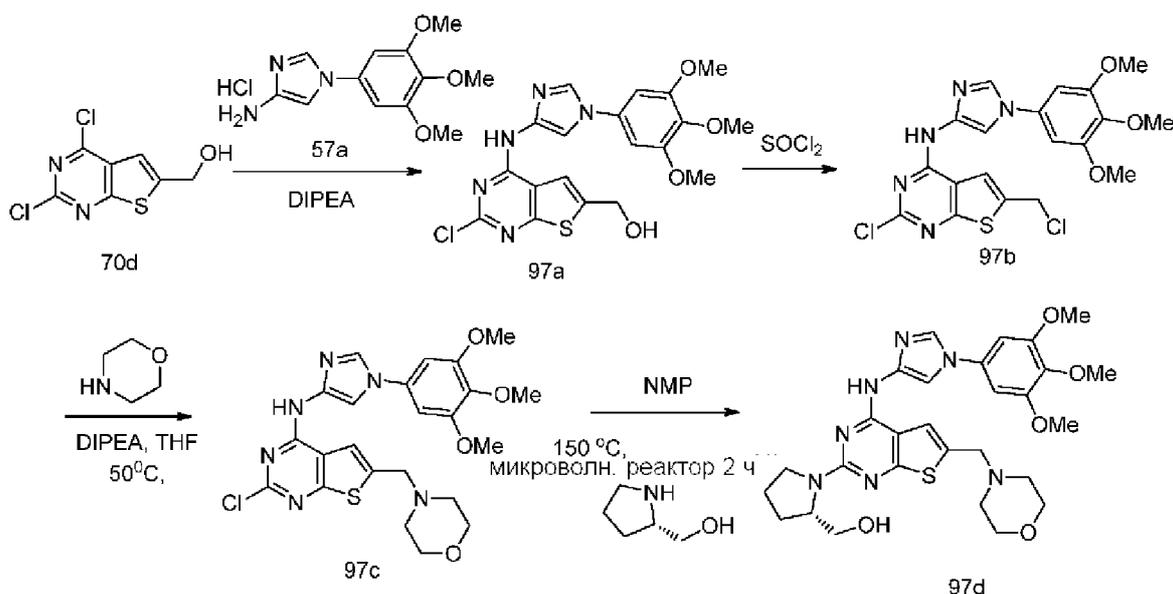
К раствору 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (0,5 г, 2,7 ммоль) в 2-пропанол (6 мл) добавляли (S)-пирролидин-2-илметанола (0,39 мл, 4,0 ммоль), DIPEA (1,39 мл, 8,0 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и получали (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (96a) (0,49 г, 73% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,70 (dd, $J=2,6, 1,4$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=4,7, 1,6$ Гц, 1H), 6,80-6,57 (m, 1H), 5,15 (t, $J=5,7$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,87 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,8$ Гц, 1H), 4,05-3,82 (m, 1H), 3,72-3,39 (m, 2H), 2,22-1,84 (m, 4H). MS (ES+): 253,3, 255,3 (M+2); MS (ES-): 287,2, 289,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96b)

Взвесь (S)-1-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (0,1 г, 0,4 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,11 г, 0,4 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (30 мг, 0,04 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (80 мг, 0,79 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг, 0,04 ммоль) в безводном диоксане (4 мл) нагревали в герметизированном реакторе с принудительным потоком азота при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и органический слой отделяли. Органический слой промывали водой (3×), рассолом,

сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизировали и получали (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанолгидрохлорид (96b) (21 мг, 11% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,72 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,63 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,38 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,90 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,77 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 2,23-1,88 (m, 4H). MS (ES+): 466,5 (M+1), 688,5 (M+Na); MS (ES-): 464,6 (M-1).

Схема 97



Получение (S)-(1-(6-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (97d)

Стадия 1: Получение (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (97a)

Соединение 97a получали по методике, представленной на схеме 1, из (2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (70d) (1,2 г, 5,1 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (2,67 мл, 15,31 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (1,89 г, 6,64 ммоль). Это давало (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанол (97a) (1,48 г, 65% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,82 (t, J=5,8 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 4,72 (dd, J=5,8, 1,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 448,3 (M+1), 470,3 (M+Na), (ES-): 446,3 (M-1).

Стадия 2: Получение 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (97b)

При перемешивании к суспензии (2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (97a) (0,5 г, 1,12 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли N, N-диметилформамид (5 мл) и тионилхлорид (0,2 мл, 2,79 ммоль). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, концентрировали в вакууме досуха, растирали с гексанами и фильтровали и получали

2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (97b) (520 мг, 100% выход) в виде твердого вещества, который использовали на следующей стадии без обработки; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 11,26 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES+): 466,4, 468,4 (M+1), (ES-): 464,3, 466,4 (M-1).

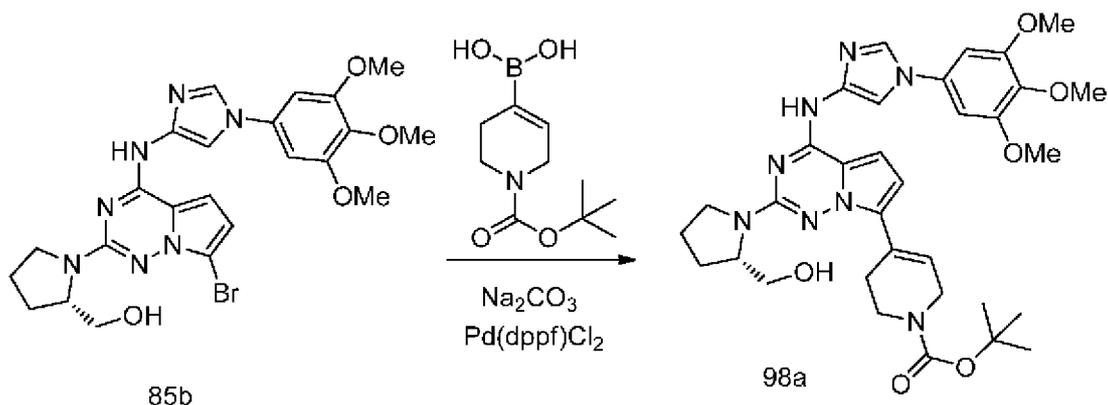
Стадия 3: Получение 2-хлор-6-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (97c)

К раствору 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (97b) (100 мг, 0,21 ммоль) в THF (3 мл) добавляли морфолин (0,04 мл, 0,43 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) и нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии и получали 2-хлор-6-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (97c); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (m, 6H), 2,47 (m, 6H); MS (ES+): 539,4 (M+Na), (ES-): 515,4 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(6-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (97d)

Соединение 97d получали из 2-хлор-6-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (97c) (50 мг, 0,09 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,03 мл, 0,26 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-(1-(6-(морфолинометил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (97d) (21 мг, 42% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,70 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 11,49 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,52 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,01 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,41 (m, 4H), 3,40-3,07 (m, 4H), 2,15-1,86 (m, 4H). MS (ES+): 582,6 (M+1); MS (ES-): 616,6 (M+Cl).

Схема 98

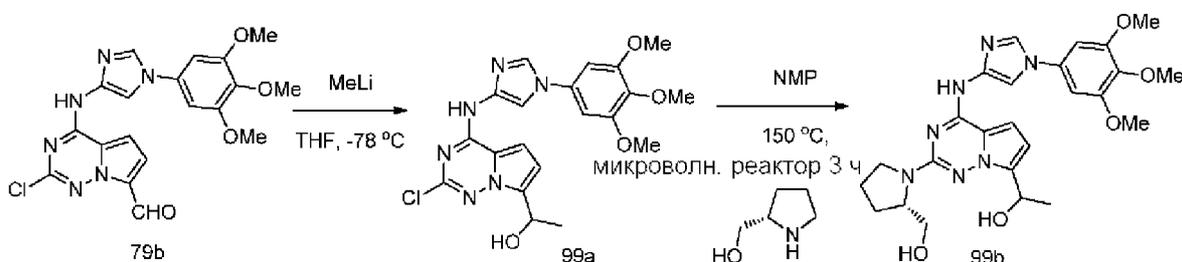


Получение (S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (98a)

Соединение 98a получали из (S)-(1-(7-бром-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (85b) (150 мг, 0,28 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илбороновой кислоты (188 мг, 0,83 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (10 мг, 0,01 ммоль), карбоната натрия (73 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO₃,

(S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (98a) (70 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,53 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,24 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=4,6 Гц, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,50 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,21 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,42 (d, J=6,9 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,09-1,86 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). MS (ES⁺): 669,7 (M+Na).

Схема 99



Получение 1-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)этанола (99b)

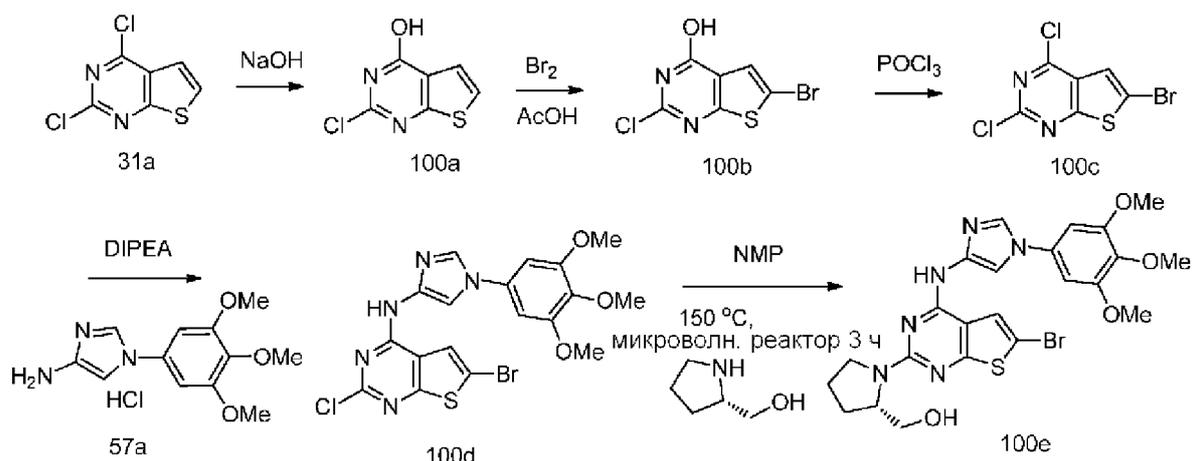
Стадия 1: Получение 1-(2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)этанола (99a)

Соединение 99а получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 79, из 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (200 мг, 0,47 ммоль) в THF (10 мл) с использованием MeLi (3 M в THF, 0,33 мл, 1,03 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 10%) 1-(2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)этанол (99а) (103 мг, 50% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,68 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,31 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,16 (p, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 1,45 (d, $J=6,5$ Гц, 3H); MS (ES+): 445,5 (M+1), 467,4 (M+Na).

Стадия 2: Получение 1-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)этанола (99b)

Соединение 99b получали из 1-(2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)этанола (99а) (35 мг, 0,08 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (80 мг, 0,79 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде], с последующей лиофилизацией 1-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)этанол (99b) (25 мг, 51% выход), соль с TFA в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,32 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,20 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,37-8,15 (m, 1H), 8,07-7,90 (m, 1H), 7,25 (dd, $J=10,5, 4,6$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,77 (dd, $J=16,6, 4,6$ Гц, 1H), 5,45-5,21 (m, 1H), 4,37-4,14 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,49 (m, 2H), 3,47-3,18 (m, 3H), 2,17-1,76 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 3H); MS (ES+): 492,5 (M-OH); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -74,28; Чистота по данным HPLC: 92,61%; Элементный анализ: Рассчитано для: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5 \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 42,29; H, 4,77; N, 11,90; Найдено: C, 42,02; H, 4,79; N, 12,08.

Схема 100



Получение (S)-1-(6-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (100e)

Стадия 1: Получение 2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ола (100a)

Соединение 100a получали из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (4 г, 19,51 ммоль) по методике, описанной в публикации Deng, Jifeng et al; в European Journal of Medicinal Chemistry, 46(1), 71-76; 2010. Это давало 2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ол (100a) (2,45 г, 13,13 ммоль, 67,3% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,54 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,61 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=5,8$ Гц, 1H); MS (ES $^-$): 185,1(M-1).

Стадия 2: Получение 6-бром-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ола (100b).

К раствору 2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ола (100a) (2,43 г, 13,02 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли бром (2,01 мл, 39,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме и получали 6-бром-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ол (100b) (2,85 г, 82% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H).

Стадия 3: Получение 6-бром-2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (100c)

Смесь 6-бром-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ола (100b) (2,84 г, 10,70 ммоль) и оксихлорида фосфора (9,97 мл, 107 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 30 ч. Смесь концентрировали для удаления избытка оксихлорида фосфора, разбавляли охлажденной льдом водой и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), рассолом (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 6-бром-2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин (100c) (1,4 г, 46% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H).

Стадия 4: Получение 6-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (100d)

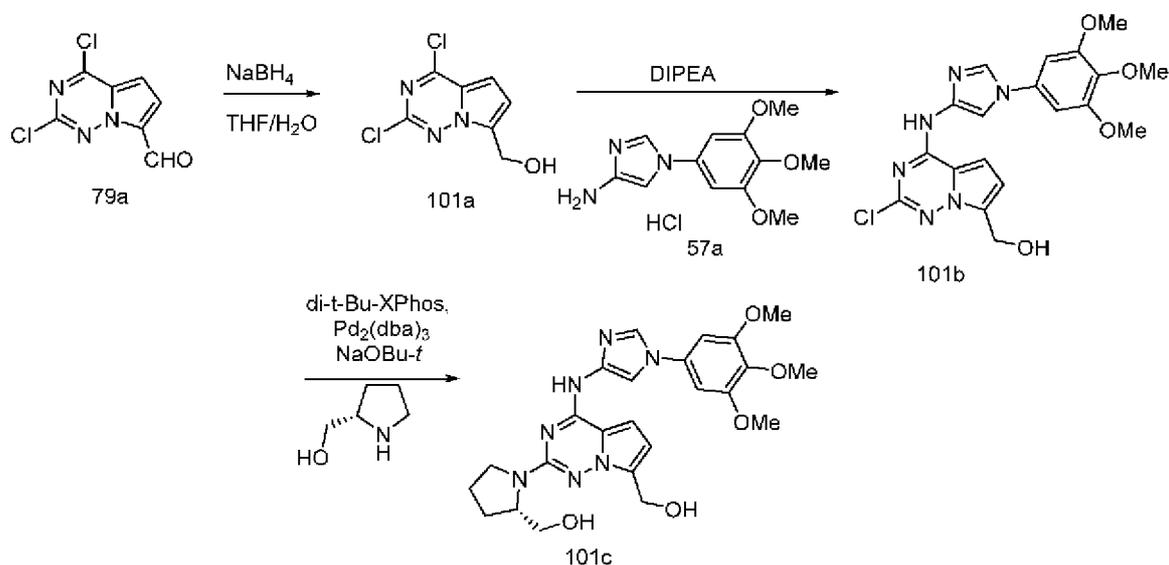
Соединение 100d получали по методике, представленной на схеме 1, из 6-бром-2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (100c) (0,5 г, 1,76 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с

использованием DIPEA (0,92 мл, 5,28 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (654 мг, 2,29 ммоль). Это давало 6-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (100d) (718 мг, 82% выход) в виде светло-пурпурного твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,21 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES⁻): 494,2, 496,3 (M-1).

Стадия 5: Получение (S)-(1-(6-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (100e)

Соединение 100e получали из 6-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (100d) (300 мг, 0,6 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (18 мг, 1,81 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки выливанием реакционной смеси в воду и сбора твердого вещества, которое отделяли фильтрованием с последующей сушкой в вакууме, (S)-(1-(6-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (100e) (35 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,08 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,57 (s, 1H), 8,04 (d, $J=15,7$ Гц, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,81 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,12-1,85 (m, 4H). MS (ES⁺): 561,3, 564,3 (M+1), (ES⁻) 595,3 597,4(M+Cl).

Схема 101



Получение (S)-(1-(7-(гидроксиметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (101c)

Стадия 1: Получение (2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанола (101a)

Соединение 101a получали из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79a) (100 мг, 0,46 ммоль) по методике, описанной на стадии 4 схемы 70. Это давало после обработки (2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанол (101a) (100 мг, 99% выход) в виде масла, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. MS (ES⁺): 218,1 (M+1).

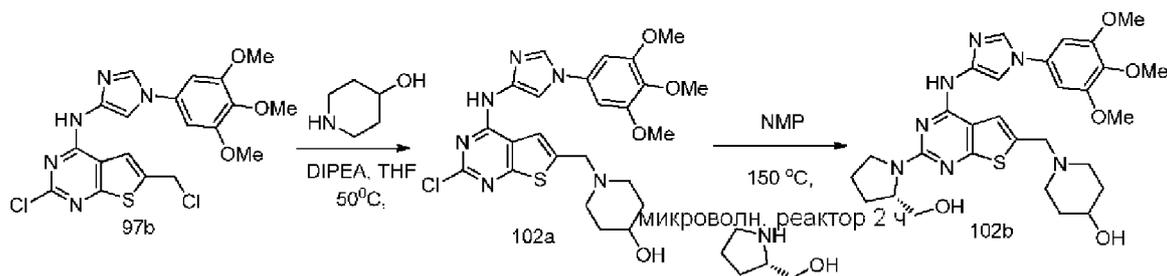
Стадия 2: Получение (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанола (101b)

Соединение 101b получали по методике, представленной на схеме 1, из (2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанола (101a) (100 мг, 0,46 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,24 мл, 1,38 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (157 мг, 0,55 ммоль). Это давало (2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанол (101b) (85 мг, 43% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,69 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,24 (t, $J=5,6$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,70 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 431,4 (M+1), 453,4 (M+Na); MS (ES-): 429,3 (M-1); HPLC: 98,24%.

Стадия 3: Получение (S)-(1-(7-(гидроксиметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (101c)

Взвесь (2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанола (101b) (97 мг, 0,23 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (171 мг, 1,69 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (ди-t-Bu-XPhos, 14 мг, 0,034 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 мг, 0,016 ммоль), трет-бутоксид натрия (162 мг, 1,69 ммоль) в PhMe (5 мл) дегазировали и помещали в герметизированный реактор. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры, реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой, рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 40%) и получали (S)-(1-(7-(гидроксиметил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (101c) (12 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,47 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,10 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,37 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,32-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,53-3,20 (m, 2H), 2,14-1,75 (m, 4H); MS (ES+): 496,5 (M+1), 518,5 (M+Na); MS (ES-): 494,4 (M-1).

Схема 102



Получение (S)-1-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ола (102b)

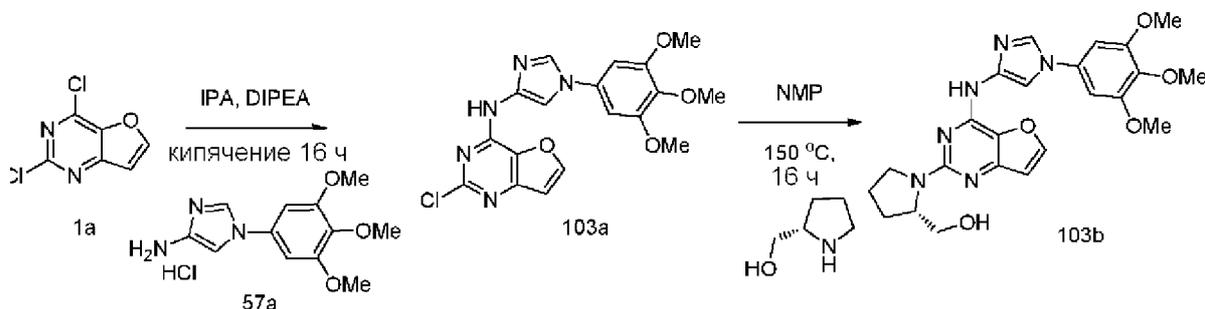
Стадия 1: Получение 1-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ола (102a)

Соединение 102a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (97b) (100 мг, 0,21 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) и пиперидин-4-ола (43 мг, 0,43 ммоль) в THF (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 97. Это давало 1-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ол (102a) (32 мг 28% выход); MS (ES+): 531,5, 533,5 (M+1), (ES-): 529,4, 531,4 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ола (102b)

Соединение 102b получали из 1-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ола (102a) (0,03 г, 0,06 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,02 мл, 0,18 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ол (102b) (13 мг, 36% выход), соль с HCl в виде твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,40 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19-7,88 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,65-4,41 (m, 2H), 4,40-3,91 (m, 6H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,64-2,87 (m, 4H), 2,15-1,86 (m, 7H), 1,85-1,60 (m, 1H). MS (ES+): 596,6 (M+1); MS (ES-): 630,6 (M+Cl).

Схема 103



Получение (S)-1-((4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (103b)

Стадия 1: Получение (2-хлор-фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a)

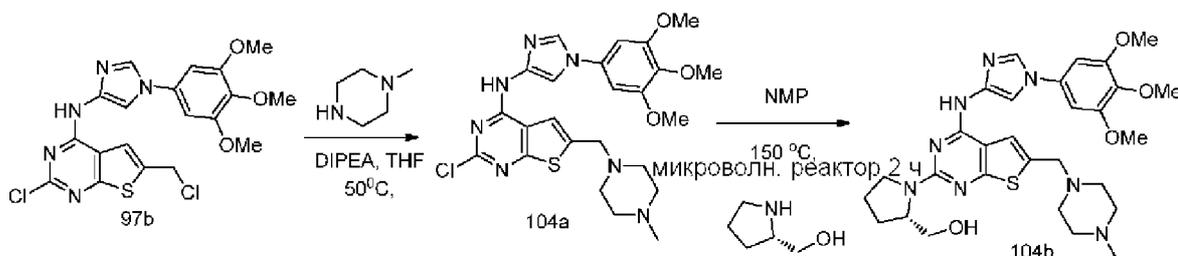
Соединение 103a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-фуоро[3,2-d]пиримидина (1a) (1,0 г, 5,29 ммоль) в IPA (30 мл) с использованием DIPEA

(2,06 мл, 15,87 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламингидрохлорида (57a) (1,81 г, 6,34 ммоль). Это давало после обработки (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амин (103a) (1,0 г, 47%) в виде почти белого твердого вещества; MS (ES+): 402,0 (M+1); MS (ES-): 400,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (103b)

Соединение 103b получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (300 мг, 0,75 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,76 г, 7,5 ммоль) в NMP (20 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% метанола в этилацетате) (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (103b) (100 мг, 29%), свободное основание в виде белого твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 колонка, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] с последующей лиофилизацией и получали (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (103b) (25 мг), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,40 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,01 (d, J=10,6 Гц, 3H), 4,44 (s, 1H), 3,87 (d, J=3,8 Гц, 6H), 3,75 (s, 1H), 3,68 (d, J=3,7 Гц, 3H), 3,58-3,34 (m, 3H), 2,02 (s, 4H). MS (ES+): 467,5 (M+1), 489,5 (M+Na); MS (ES-): 501,5 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,60%.

Схема 104



Получение (S)-(1-(6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (104b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (104a)

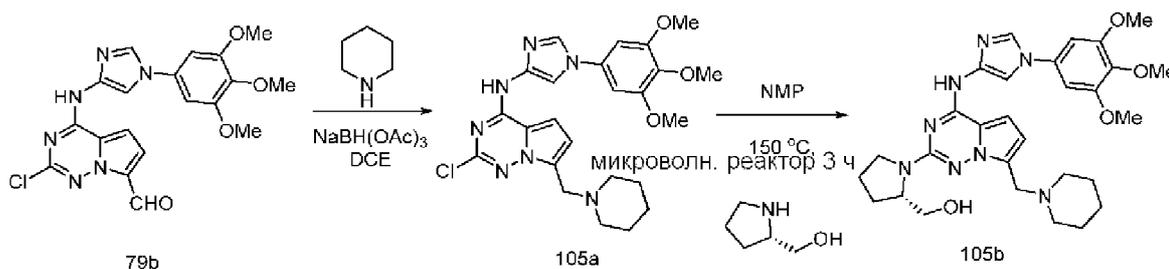
Соединение 104a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (97b) (100 мг, 0,21 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) и 1-метилпиперазина (0,048 мл, 0,43 ммоль) в THF (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 97. Это давало 2-хлор-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (104a) (32 мг, 28% выход); MS (ES+): 530,5, 532,5 (M+1), (ES-): 528,4 (M-1), 564,4,

566,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (104b)

Соединение 104b получали из 2-хлор-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (104a) (0,05 г, 0,09 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,03 мл, 0,26 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (104b) (10 мг, 24% выход), соль с HCl в виде желтовато-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,14 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07-7,85 (m, 2H), 6,98 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,86 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,61-3,40 (m, 4H), 3,40-3,12 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,11-1,85 (m, 4H). MS (ES $^+$): 595,6 (M+1).

Схема 105



Получение (S)-1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (105b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-7-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (105a)

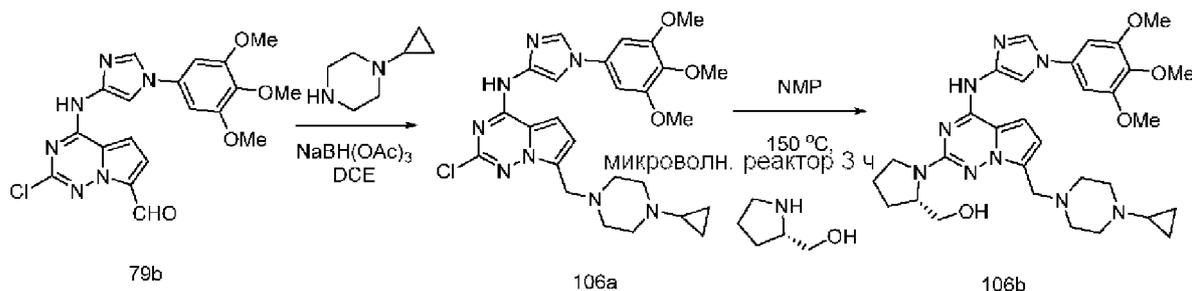
К раствору 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (100 мг, 0,23 ммоль) в дихлорэтане (5 мл) добавляли пиперидин (0,025 мл, 0,26 ммоль) и уксусную кислоту (0,03 мл). К этой суспензии добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64 мг, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч. Добавляли дополнительное количество $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64 мг, 0,3) и реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч. Реакцию останавливали с помощью 1 н. NaOH (2 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 10%) и получали 2-хлор-7-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (105a) (43 мг, 37% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,56 (s, 1H), 7,95

(s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,07-6,81 (m, 1H), 6,84-6,40 (m, 3H), 4,10-3,73 (m, 11H), 2,61-2,41 (m, 4H), 1,67-1,49 (m, 4H), 1,48-1,33 (m, 2H); MS (ES+): 498,5 (M+1); MS (ES-): 496,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (105b)

Соединение 105b получали из 2-хлор-7-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (105a) (43 мг, 0,09 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (87 мг, 0,86 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 4 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 10%) (S)-1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (105b) (6 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,88-6,83 (m, 3H), 6,45 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,33-4,16 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,87 (s, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,50 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 1H), 2,64-2,45 (m, 4H), 2,14-1,86 (m, 4H), 1,72-1,53 (m, 4H), 1,49-1,36 (m, 2H); MS (ES+): 563,6 (M+1), 585,6 (M+Na). гидроклорид соединения 105b получали путем очистки неочищенной реакционной смеси, полученной выше на стадии 2, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,90 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,23 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,72 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,29-4,14 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,84-3,26 (m, 9H), 2,86 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,13-1,16 (m, 10H). MS (ES+): 563,3 (M+1); MS (ES-): 597,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 95,10%.

Схема 106



Получение (S)-1-(7-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (106b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-7-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (106a)

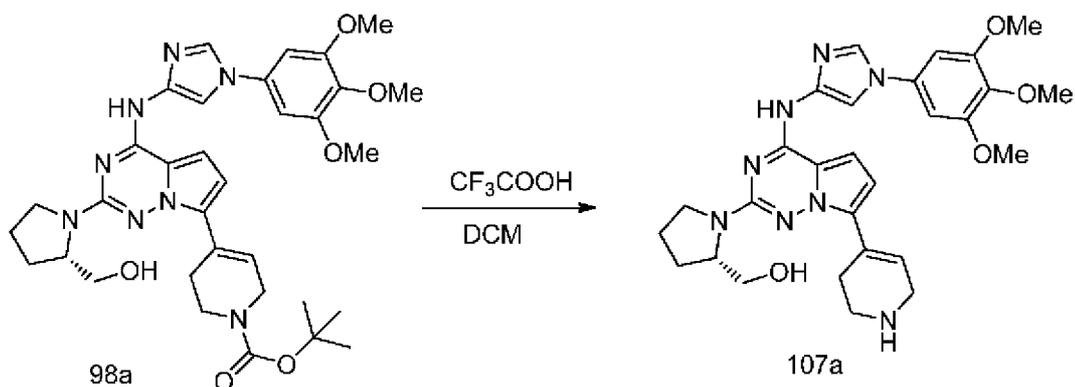
Соединение 106a получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (100 мг, 0,23

ммоля) в дихлорэтано (3 мл) с использованием 1-циклопропилпиперазина (44 мг, 0,35 ммоля), уксусной кислоты (0,03 мл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (74 мг, 0,35 ммоля). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью DMA-80 в DCM от 0% до 10%) 2-хлор-7-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (106a) (46 мг, 37% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,64 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,91 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,61 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,18-3,61 (m, 11H), 3,36-2,11 (m, 8H), 1,68-1,47 (m, 1H), 0,62-0,15 (m, 4H); MS (ES+): 539,5 (M+1), 561,5 (M+Na); MS (ES-): 537,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (106b)

Соединение 106b получали из 2-хлор-7-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (106a) (46 мг, 0,09 ммоля), (S)-пирролидин-2-илметанола (86 мг, 0,85 ммоля) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA ацетонитрила и 0,1% TFA в воде] с последующей лиофилизацией (S)-(1-(7-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (106b) (14 мг, 27% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,33 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,89-4,79 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,26-4,08 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,85-3,66 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 2,67-2,25 (m, 8H), 2,11-1,81 (m, 4H), 1,65-1,49 (m, 1H), 0,37 (s, 2H), 0,28-0,18 (m, 2H); MS (ES+): 604,7 (M+1), 626,6 (M+Na); гидрохлорид соединения 106b получали путем очистки неочищенной реакционной смеси, полученной выше на стадии 2, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,13 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,34 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,42-3,20 (m, 9H), 2,11-1,71 (m, 4H), 1,67-1,40 (m, 1H), 0,44-0,13 (m, 4H). MS (ES-): 602,6 (M-1). Чистота по данным HPLC: 93,61%.

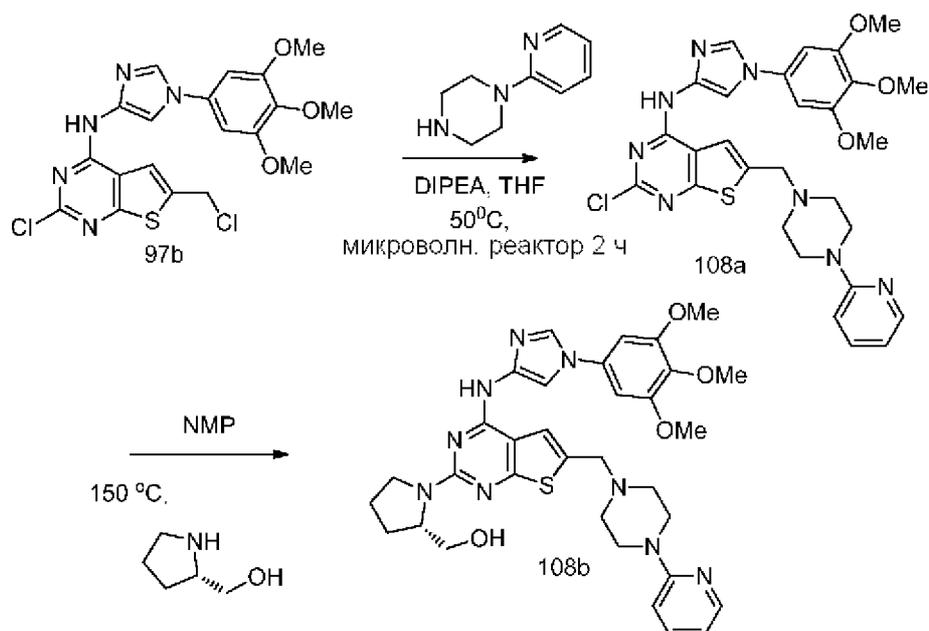
Схема 107



Получение (S)-(1-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (107a)

К раствору (S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (98a) (0,06 г, 0,05 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,04 мл, 0,54 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (3×), рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизировали и получали (S)-(1-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (107a) (8 мг, 27% выход) в виде соли с HCl; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,58 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,00-3,25 (m, 17H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,11-1,83 (m, 4H); MS (ES $^+$): 547,6. Чистота по данным HPLC: 96,94%.

Схема 108



Получение (S)-1-(6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (108b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (108a)

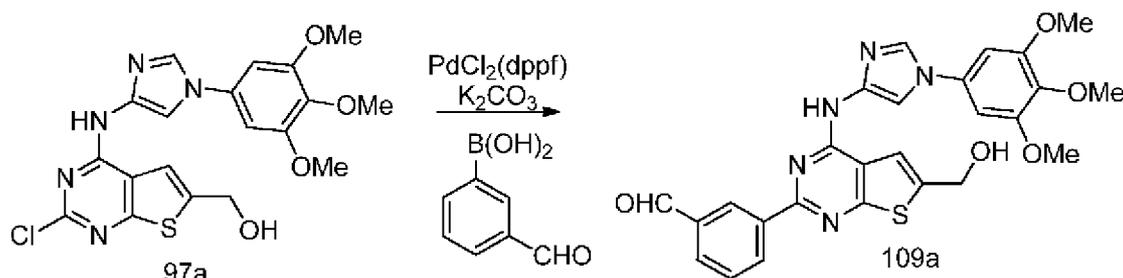
Соединение 108a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (97b) (100 мг, 0,21 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) и 1-(пиридин-2-ил)пиперазина (0,065 мл, 0,43 ммоль) в THF (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 97. Это давало 2-хлор-6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (108a) (60 мг, 47%) в виде твердого вещества. MS (ES⁺): 593,5 (M+1), (ES⁻): 591,4 (M-1), 627,5, 629,5 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (108b)

Соединение 108b получали из 2-хлор-6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (108a) (0,06 г, 0,1 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,03 мл, 0,3 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель 18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (108b) (10 мг, 15% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19-7,93 (m, 5H), 7,37 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,74-4,30 (m, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,81-3,19 (m, 13H), 2,16-1,89 (m, 4H);. MS (ES⁺): 658,5;

MS (ES⁻): 692,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,78%.

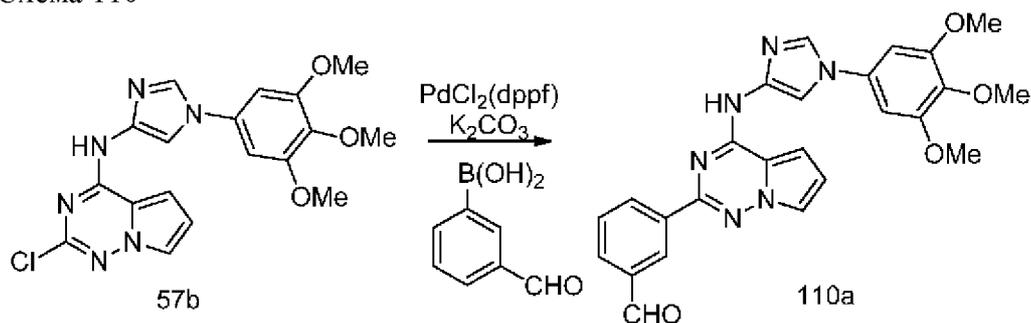
Схема 109



Получение 3-(6-(гидроксиметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)бензальдегида (109a)

Соединение 109a получали из (2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (97a) (0,2 г, 0,44 ммоль) с использованием 3-формилфенилбороновой кислоты (0,1 г, 0,67 ммоль), PdCl₂(dppf) (65 мг, 0,09 ммоль), карбоната калия (185 мг, 1,34 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане] 3-(6-(гидроксиметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)бензальдегид (109a) (134 мг, 58% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,14 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,28 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,84 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,76 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES⁺): 518,5 (M+1), 540,3 (M+Na), (ES⁻): 516,5 (M-1).

Схема 110

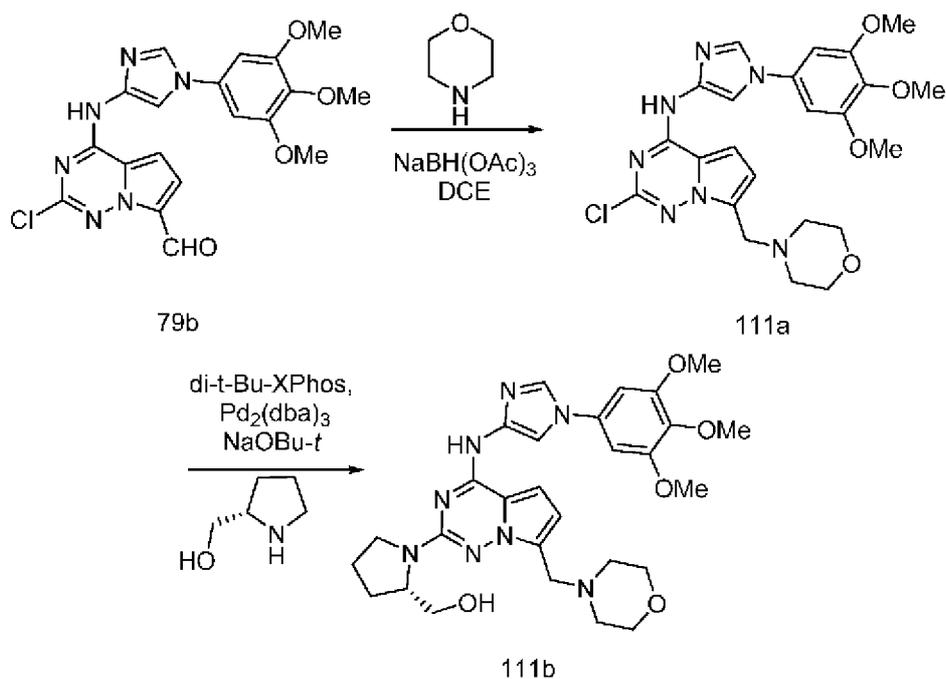


Получение 3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензальдегида (110a)

Соединение 110a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (57b) (0,2 г, 0,5 ммоль) с использованием 3-формилфенилбороновой кислоты (112 мг, 0,75 ммоль), PdCl₂(dppf) (73 мг, 0,1 ммоль), карбоната калия (207 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA

80 в дихлорметане] 3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензальдегид (110a) (45 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,13 (s, 1H), 8,82 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,64 (dt, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,04 (dt, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=2,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,51-7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,77 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 471,4 (M+1), (ES-): 469,4 (M-1).

Схема 111



Получение (S)-(1-(7-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (111b)

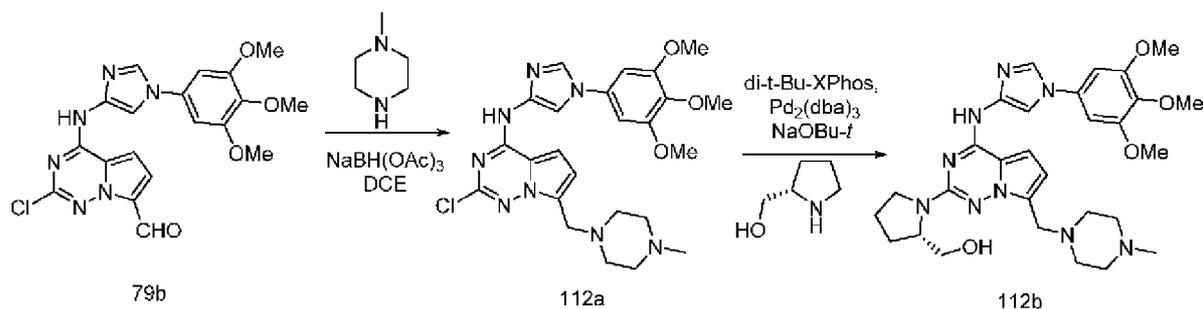
Стадия 1: Получение 2-хлор-7-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (111a)

Соединение 111a получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (200 мг, 0,47 ммоль) в дихлорэтане (3 мл) с использованием 1-морфолина (0,045 мл, 0,51 ммоль), уксусной кислоты (0,05 мл) и NaBH(OAc)_3 (129 мг, 0,61 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 10%) 2-хлор-7-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (111a) (131 мг, 56% выход) в виде розоватого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,67 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,47-2,37 (m, 4H); MS (ES+): 500,4 (M+1), 522,4 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 95,21%.

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (111b)

Соединение 111b получали из 2-хлор-7-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (111a) (106 мг, 0,21 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (161 мг, 1,59 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (ди-t-Bu-XPhos) (14 мг, 0,032 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,015 ммоль) и трет-бутоксид натрия (153 мг, 1,59 ммоль) в толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 на схеме 101. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 24 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 10%) (S)-1-(7-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (111b) (75 мг, 63% выход) в виде твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,24 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,14 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,35 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,83 (t, J=5,2 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,31-4,07 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,85-3,63 (m, 5H), 3,65-3,43 (m, 4H), 3,42-3,23 (m, 4H), 2,46-2,29 (m, 4H), 2,13-1,74 (m, 4H); MS (ES⁺): 565,6 (M+1), 587,4 (M+Na); MS (ES⁻): 563,6 (M-1); Чистота по данным HPLC: 84,98%. гидроклорид соединения 111b получали путем очистки неочищенной реакционной смеси, полученной выше на стадии 2, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,51 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,25 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,78 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,37-3,21 (m, 4H), 3,19-2,96 (m, 4H), 2,09-1,78 (m, 4H). MS (ES⁺): 565,4 (M+1), 587,3 (M+Na). MS (ES⁻): 599,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,30%.

Схема 112



Получение (S)-1-(7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (112b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (112a)

Соединение 112a получали по методике, описанной для восстановительного

аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (200 мг, 0,47 ммоль) в дихлорэтано (10 мл) с использованием 1-метилпиперазина (0,078 мл, 0,7 ммоль), уксусной кислоты (0,05 мл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (148 мг, 0,7 ммоль).

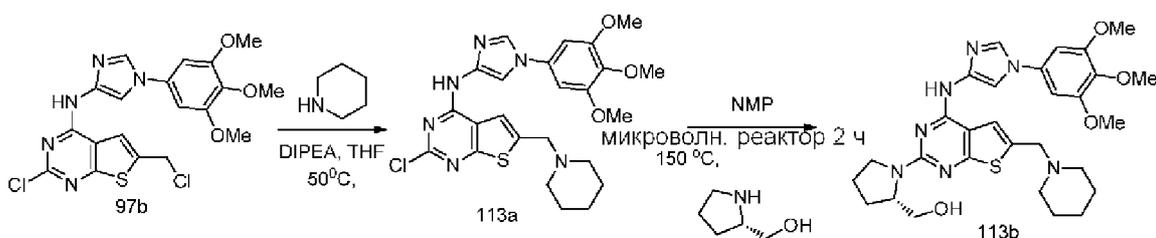
Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью DMA-80 в DCM от 0 до 50%)

2-хлор-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (112a) (122 мг, 51,0% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,13 (s, 1H), 7,94 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,63 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,25-3,56 (m, 11H), 2,86-2,37 (m, 8H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 513,5 (M+1); MS (ES-): 511,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (112b)

Соединение 112b получали из 2-хлор-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин (112a) (106 мг, 0,21 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (157 мг, 1,55 ммоль), (ди-t-Bu-XPhos) (13 мг, 0,031 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 мг, 0,015 ммоль) и трет-бутоксид натрия (149 мг, 1,55 ммоль) в толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 на схеме 101. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 40%) (S)-(1-(7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (112b) (31 мг, 26,0% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,33 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,83 (t, $J=5,2$ Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,28-4,06 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 2H), 2,55-2,18 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 2,11-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 578,6 (M+1), 600,6 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 88,41%.

Схема 113



Получение (S)-(1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (113b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-

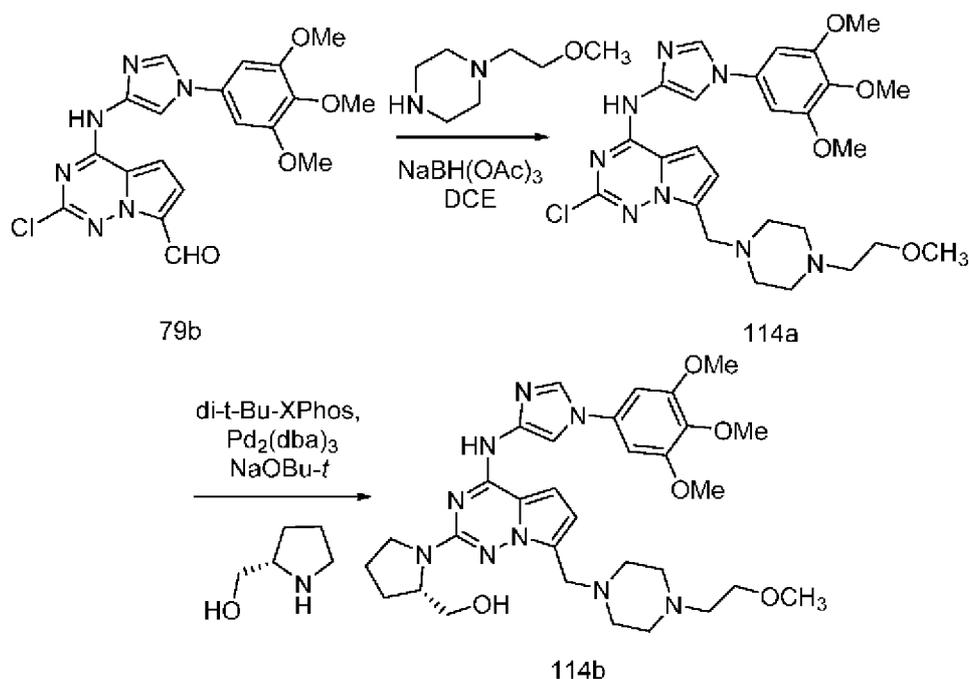
триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (113a)

Соединение 113a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (97b) (150 мг, 0,32 ммоль), DIPEA (0,23 мл, 1,29 ммоль) и пиперидина (0,04 мл, 0,64 ммоль) в THF (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 97. Это давало 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (113a) (100 мг, 60%) в виде твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁻): 514,4 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (113b)

Соединение 113b получали из 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (113a) (0,1 г, 0,19 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,1 мл, 0,97 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (4 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%] (S)-(1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (113b) (15 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,55-2,37 (m, 4H), 2,22-1,51 (m, 9H), 1,52-1,35 (m, 3H). MS (ES⁺): 580,6 (M+1); MS (ES⁻): 578,6 (M-1); гидрохлорид соединения 113b получали путем очистки неочищенной реакционной смеси, полученной выше на стадии 2, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,39-4,06 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,79-3,62 (m, 4H), 3,58-3,28 (m, 3H), 3,06-2,78 (m, 4H), 2,19-1,88 (m, 4H), 1,88-1,56 (m, 4H), 1,51-1,19 (m, 2H); MS (ES⁺): 580,4; MS (ES⁻): 614,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,49%.

Схема 114



Получение (S)-(1-(7-((4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (114b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-7-((4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (114a)

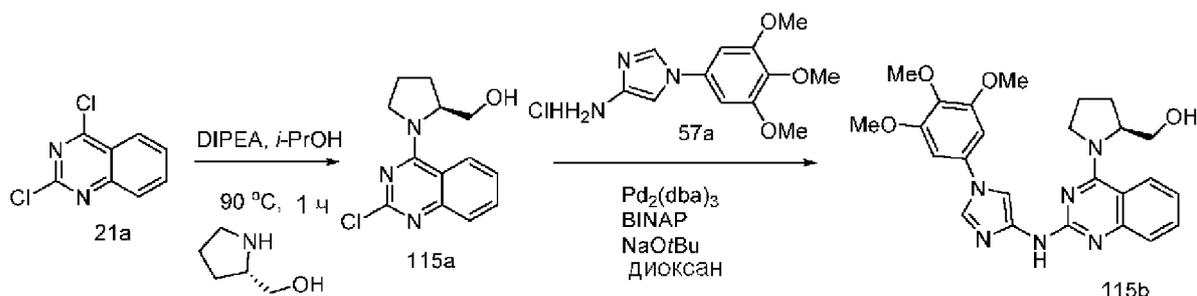
Соединение 114a получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (200 мг, 0,47 ммоль) в дихлорэтаноле (8 мл) с использованием 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (101 мг, 0,7 ммоль), уксусной кислоты (0,05 мл) и NaBH(OAc)₃ (148 мг, 0,7 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью DMA-80 в DCM от 0 до 50%) 2-хлор-7-((4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (114a) (72 мг, 28% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 557,5, 579,5 (M+1); MS (ES⁻): 555,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-((4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (114b)

Соединение 114b получали из 2-хлор-7-((4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (114a) (72 мг, 0,13 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (98 мг, 0,97 ммоль), (ди-*t*-Бу-XPhos) (8 мг, 0,019 ммоль), Pd₂(dba)₃ (8 мг, 0,009 ммоль) и трет-бутоксид натрия (93 мг, 0,97 ммоль) в PhMe (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 на схеме 101. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 50%) (S)-(1-(7-((4-(2-

метоксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (114b) (16 мг, 20% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,14 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,30-4,06 (m, 1H), 3,54-3,25 (m, 4H), 3,87 (s, 6H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,31-3,14 (m, 3H), 2,76-2,24 (m, 10H), 2,10-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 622,7 (M+1); MS (ES-): 656,7 (M+Cl).

Схема 115



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (115b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (115a)

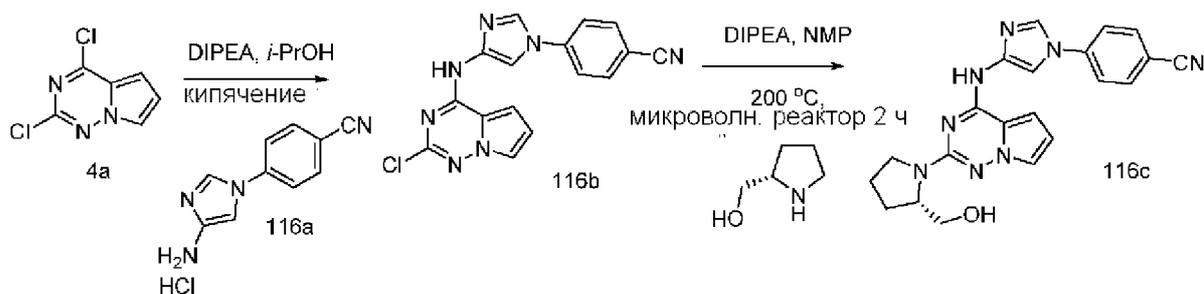
К раствору 2,4-дихлорхиназолина (21a) (2,0 г, 10,04 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли (S)-пирролидин-2-илметанол (2,0 мл, 19,77 ммоль), DIPEA (3,5 мл, 27,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Органические слои объединяли сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании этилацетатом в гексанах 0-40%) и получали (S)-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (115a) (1,4 г, 54% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,33-8,22 (m, 1H), 7,78 (ddd, $J=8,2, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,47 (ddd, $J=8,4, 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 4,85 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,57 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,11-3,87 (m, 2H), 3,64 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,16-1,78 (m, 4H). MS (ES-): 264,3 (M+1), 286,3 (M+Na); MS (ES-): 262,3 (M-1), 298,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (115b)

Соединение 115b получали из (S)-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (115a) (250 мг, 0,95 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,41 г, 1,42 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP, 0,07 г, 0,11 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,09 г, 0,1 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,18 г, 1,9 ммоль) в PhMe (4 мл) по методике, описанной на стадии 2 на схеме 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид

кремния (4 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 30%] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (115b) (169 мг, 37% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,08 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (td, $J=7,4, 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,50 (m, 1H), 2,12-1,78 (m, 4H). MS (ES+): 477,5 (M+1); MS (ES-): 511,5 (M+Cl).

Схема 116



Получение (S)-4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (116c)

Стадия 1: Получение 4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (116b)

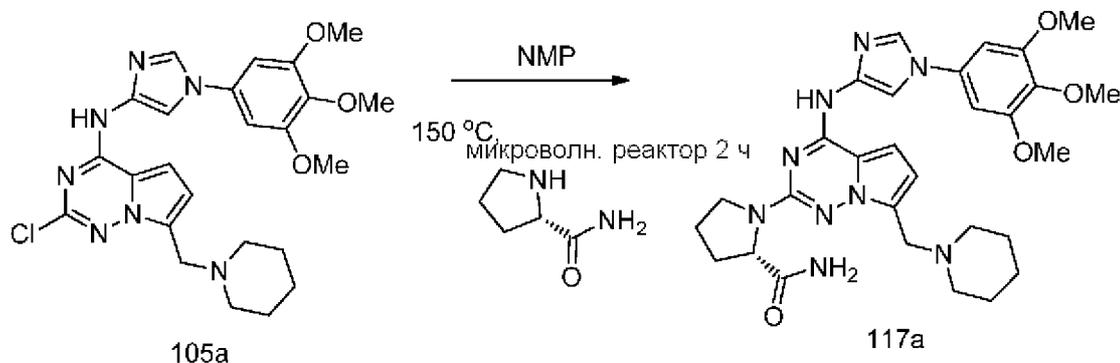
Соединение 116b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (340 мг, 1,81 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,95 мл, 5,44 ммоль) и 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензонитрилгидрохлорида (116a) (0,4 г, 1,81 ммоль; получали по методике, описанной в Jones, Alison et al; в PCT Int. Appl., 2016046530, 31 Mar 2016). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 50%)] 4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (116b) (0,55 г, 91% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,39 (s, 1H), 8,47 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 8,01 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,79 (dd, $J=2,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H). MS (ES-): 334,3, 336,3 (M+2).

Стадия 2: Получение (S)-4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (116c)

Соединение 116c получали из 4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (116b) (100 мг, 0,3 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,09 мл, 0,9 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,9 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде], с последующей лиофилизацией (S)-4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (116c) (20 мг, 18% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества;

^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,15-7,92 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 2H), 2,13-1,81 (m, 4H); MS (ES⁺): 401,5. IR (пленка): 2230 cm^{-1} . Чистота по данным HPLC: 94,20%.

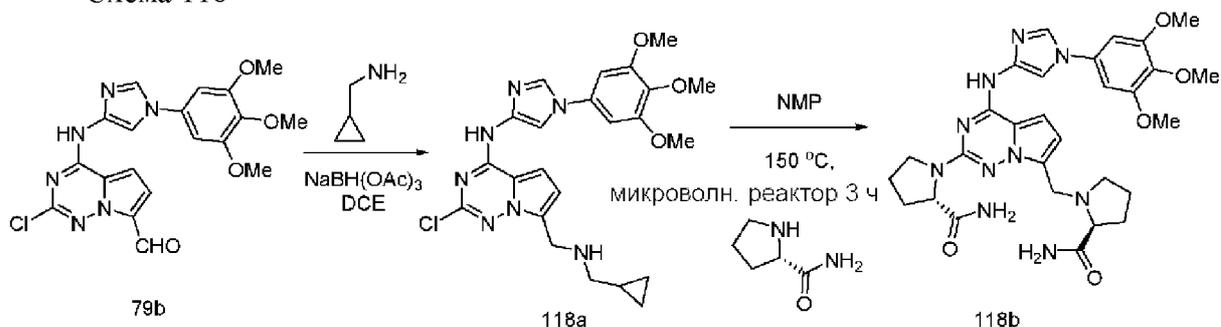
Схема 117



Получение (S)-1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (117a)

Соединение 117a получали из 2-хлор-7-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (105a) (52 мг, 0,104 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксиамида (119 мг, 1,04 ммоль) в NMP (1 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием NaHCO_3 (S)-1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамид (117a) (7 мг, 12% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,63 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,54-5,32 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,28-3,67 (m, 12H), 3,70-3,57 (m, 1H), 2,77-2,43 (m, 4H), 2,40-2,14 (m, 2H), 2,16-1,93 (m, 2H), 1,81-1,50 (m, 4H), 1,52-1,35 (m, 2H); MS (ES⁺): 576,6 (M+1).

Схема 118



Получение (S)-1-((2-((S)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-

ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (118b)

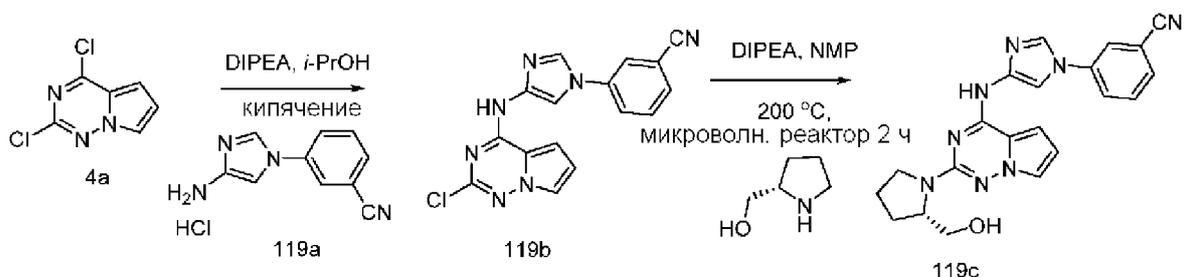
Стадия 1: Получение 2-хлор-7-(((циклопропилметил)амино)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (118a)

Соединение 118a получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (400 мг, 0,93 ммоль) в дихлорэтаноле (10 мл) с использованием 1-циклопропилметиламина (0,24 мл, 2,8 ммоль), уксусной кислоты (0,11 мл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (297 мг, 1,4 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 40%) 2-хлор-7-(((циклопропилметил)амино)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (118a) (218 мг, 48% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,65 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,39 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 0,99-0,78 (m, 1H), 0,46-0,31 (m, 2H), 0,14-0,02 (m, 2H); MS (ES+): 484,4 (M+1), 506,4 (M+Na); MS (ES-): 482,4 (M-1), 518,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-((2-((S)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (118b)

Соединение 118b получали из 2-хлор-7-(((циклопропилметил)амино)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (118a) (98 мг, 0,2 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,462 г, 4,1 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 40%] (S)-1-((2-((S)-2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (118b) (10 мг, 8% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,21 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63-7,43 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,37-7,15 (m, 2H, способный обмениваться с D_2O), 7,16 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,04 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 6,39 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,23-4,06 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,32-1,98 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,81-1,48 (m, 4H); MS (ES+): 605,6 (M+1), 627,6 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 95,61%.

Схема 119



Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (119c)

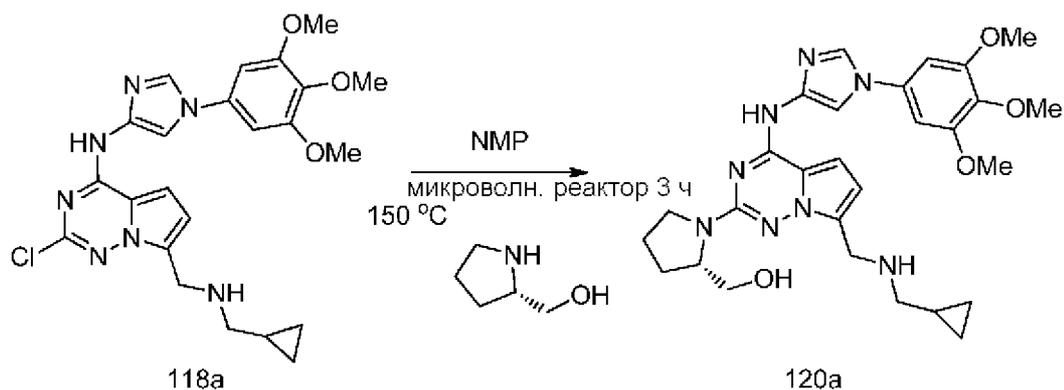
Стадия 1: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (119b)

Соединение 119b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (852 мг, 4,53 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (2,38 мл, 13,6 ммоль) и 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензонитрилгидрохлорида (119a) (1 г, 4,53 ммоль; можно получить по методике, описанной в публикации Jones, Alison et al; в PCT Int. Appl., 2016046530, 31 Mar 2016). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (119b) (0,9 г, 59% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,37 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,29 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,02 (ddd, $J=8,1, 2,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86 (dt, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,40 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); MS (ES⁻): 335,3, 337,3 (M+2).

Стадия 2: Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (119c)

Соединение 119c получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (119b) (300 мг, 0,89 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,27 мл, 2,68 ммоль) и DIPEA (0,47 мл, 2,68 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде], с последующей лиофилизацией (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (119c) (22 мг, 6% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25-8,06 (m, 2H), 7,90 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,83-7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,55-3,19 (m, 3H), 2,10-1,73 (m, 4H); MS (ES⁺): 401,5; MS (ES⁻): 399,5 (M-1), 435,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 96,43%.

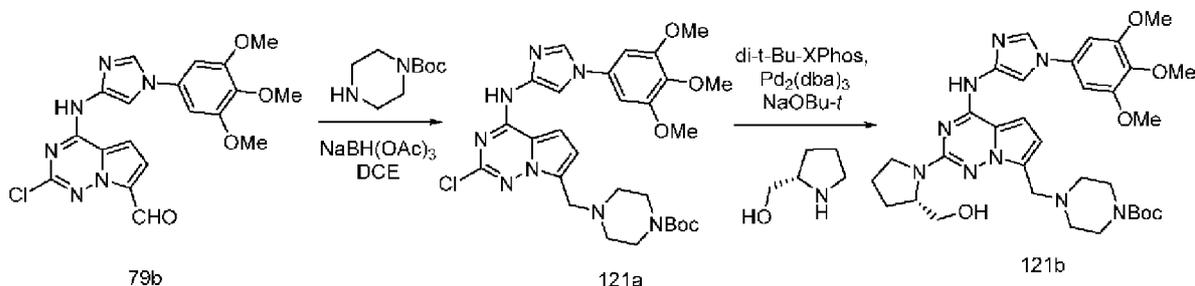
Схема 120



Получение (S)-(1-(7-(((циклопропилметил)амино)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (120a)

Соединение 120a получали из 2-хлор-7-(((циклопропилметил)амино)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (118a) (103 мг, 0,21 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (431 мг, 4,26 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] (S)-(1-(7-(((циклопропилметил)амино)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло [2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (120a) (10 мг, 7% выход), соль с TFA в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,79 (s, 2H, способный обмениваться с D_2O), 8,28 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,60 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,35 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,88 (q, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,20-1,75 (m, 4H), 1,21-1,01 (m, 1H), 0,69-0,52 (m, 2H), 0,48-0,30 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -74,16; MS (ES⁺): 549,5 (M+1), 571,6 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 94,26%.

Схема 121



Получение (S)-трет-бутил-4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (121b)

Стадия 1: Получение трет-бутил-4-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата

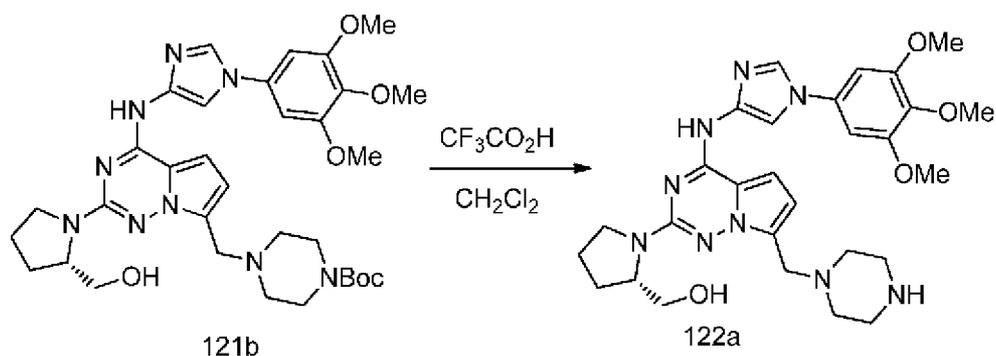
(121a)

Соединение 121a получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (400 мг, 0,93 ммоль) в дихлорэтаноле (10 мл) с использованием трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (521 мг, 2,8 ммоль), уксусной кислоты (0,064 мл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (297 мг, 1,4 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 40%) трет-бутил-4-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (121a) (218 мг, 39% выход) в виде твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74-6,58 (m, 3H), 4,09-3,79 (m, 11H), 3,53-3,34 (m, 4H), 2,65-2,39 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 599,6 (M+1), 621,6 (M+Na); MS (ES-): 597,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (121b)

Соединение 121b получали из трет-бутил-4-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (121a) (148 мг, 0,25 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (187 мг, 1,85 ммоль), (ди-*t*-Bu-XPhos) (16 мг, 0,087 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 мг, 0,087 ммоль) и трет-бутоксид натрия (178 мг, 1,85 ммоль) в PhMe (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 на схеме 101. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 24 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 50%) (S)-трет-бутил-4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (121b) (86 мг, 52% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,34 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,84 (t, $J=5,2$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,51-3,22 (m, 6H), 2,38 (s, 4H), 2,12-1,69 (m, 4H), 1,36 (s, 9H); MS (ES+): 664,7 (M+1), 686,7 (M+Na); MS (ES-): 662,7 (M+1), 698,8 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 88,43%.

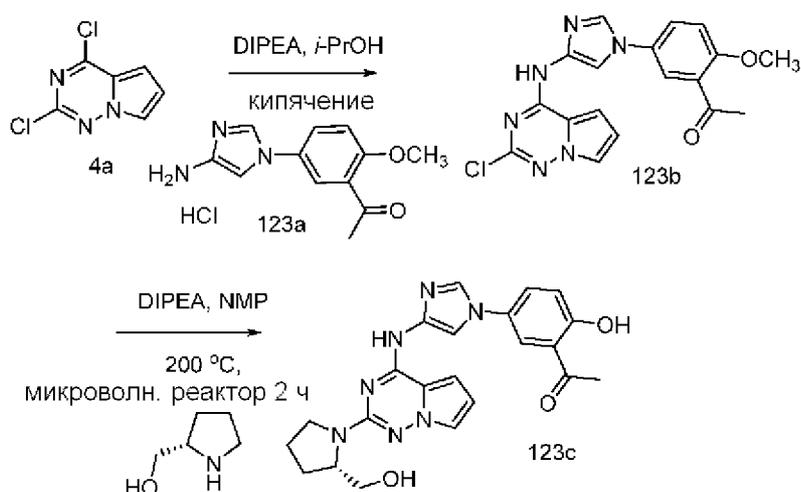
Схема 122



Получение (S)-1-(7-(пиперазин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (122a)

К раствору (S)-трет-бутил-4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (121b) (66 мг, 0,1 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,15 мл, 1,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в DCM, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , рассолом, сушили, и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью DMA80 в DCM 0-50%) и получали (S)-1-(7-(пиперазин-1-илметил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (122a) (22 мг, 39% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,23 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=4,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,32 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,93-4,72 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,32-4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,80-3,70 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 3,54-3,24 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,41-2,27 (m, 4H), 2,10-1,82 (m, 4H); MS (ES⁺): 564,7 (M+1); MS (ES⁻): 598,9 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,11%.

Схема 123



Получение (S)-1-(2-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (123c)

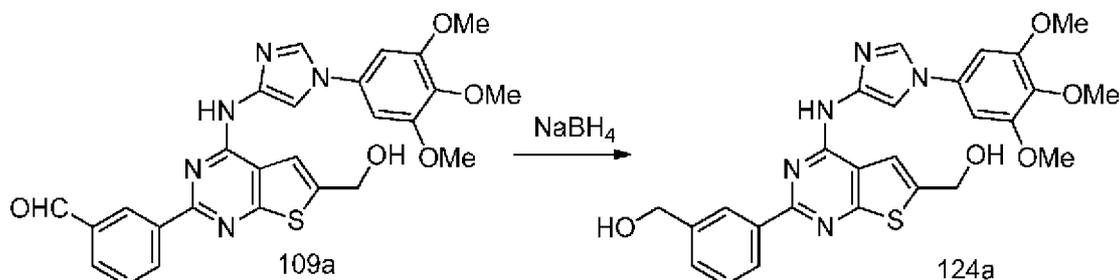
Стадия 1: Получение 1-(5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил)этанона (123b)

Соединение 123b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (240 мг, 1,30 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,68 мл, 3,89 ммоль) и 1-(5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил)этанонгидрохлорида (123a) (0,3 г, 1,3 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 50%)] 1-(5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил)этанон (123b) (0,35 г, 71% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,41-11,28 (m, 1H), 8,19 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,76 (dt, $J=5,9, 2,4$ Гц, 2H), 7,45-7,31 (m, 2H), 6,72 (q, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=2,5$ Гц, 3H), 2,59 (d, $J=2,6$ Гц, 3H). MS (ES+): 405,4 (M+Na); MS (ES-): 381,4, 383,4 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (123c)

Соединение 123c получали из 1-(5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил)этанона (123b) (100 мг, 0,26 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,08 мл, 0,78 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,78 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде], с последующей лиофилизацией (S)-1-(2-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (123c) (10 мг, 10% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dd, $J=8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,41 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,27-4,12 (m, 2H), 3,73 (dd, $J=10,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,45-3,26 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,10-1,81 (m, 4H). MS (ES+): 434,5 (M+1); MS (ES-): 432,5 (M-1), 468,6 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 88,85%.

Схема 124

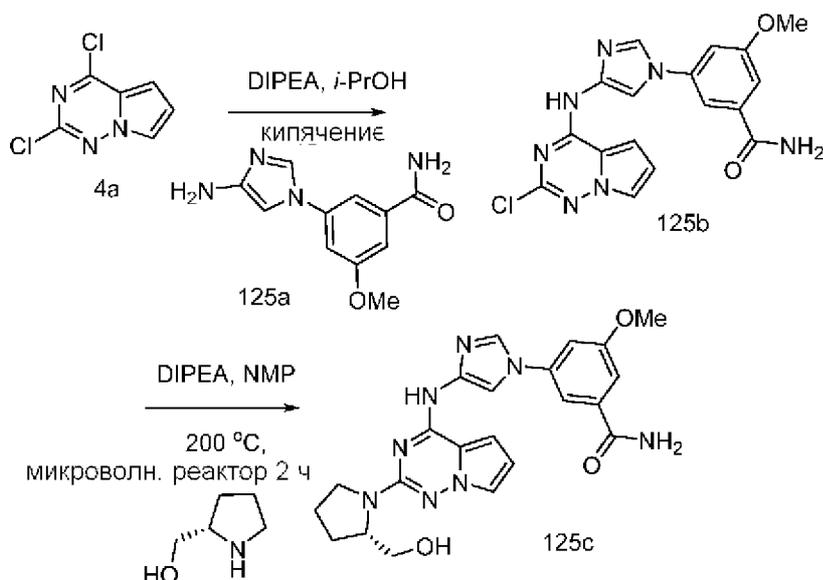


Получение (3-(6-(гидроксиметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)фенил)метанола (124a)

Соединение 124a получали из 3-(6-(гидроксиметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)бензальдегида (109a) (50 мг, 0,1

ммоля) по методике, описанной на стадии 4 схемы 70 с использованием NaBH_4 (4 мг, 0,1 ммоля) в MeOH (10 мл). Это давало после обработки 3-(6-(гидроксиметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)фенил)метанол (124a) (0,03 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 7,01 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 501,6 (M-18); Чистота по данным HPLC: 93,11%.

Схема 125



Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамида (125c)

Стадия 1: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамида (125b)

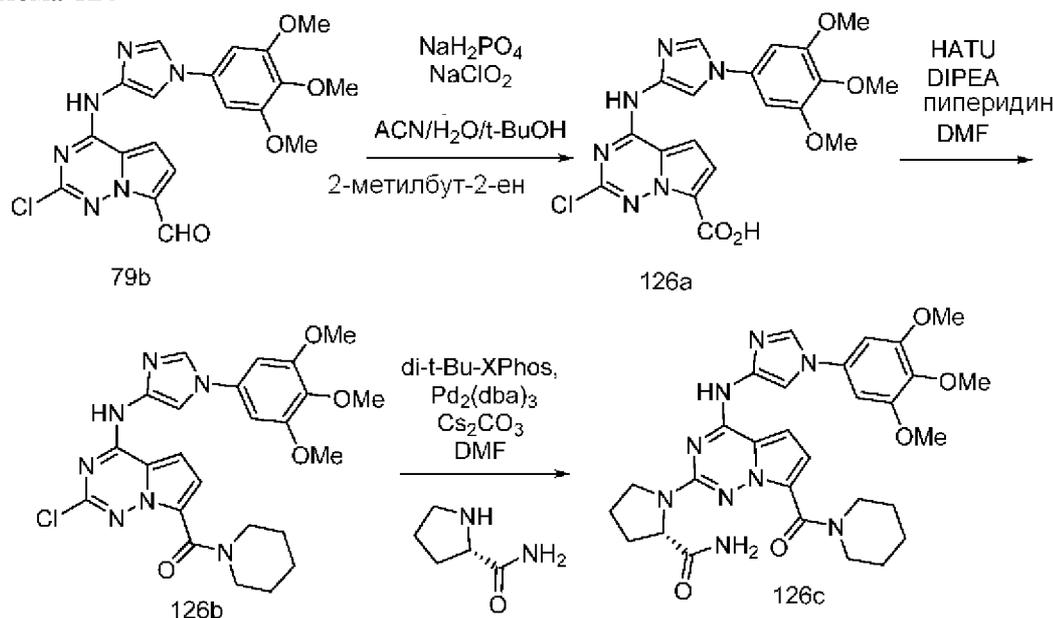
Соединение 125b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (350 мг, 1,86 ммоля) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,58 ммоля) и 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамида (125a) (0,4 г, 1,86 ммоля). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 50%)] 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамид (125b) (0,52 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,34 (s, 1H), 8,38-8,28 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,69 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=2,3$ Гц, 2H), 6,73 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H). MS (ES+): 384,2, 386,5 (M+1), 406,3 (M+Na); MS (ES-): 382,4, 384,4 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамида (125c)

Соединение 125c получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамида (125b) (100 мг, 0,26 ммоля), (S)-

пирролидин-2-илметанола (0,08 мл, 0,78 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,78 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [силикагель (4 г), при элюировании этилацетат/метанол (9:1) в гексане от 0 до 100%], (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамид (125с) (14 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,10-8,00 (m, 2H), 7,70 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,14 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=4,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,89 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 2H), 2,11-1,82 (m, 4H); MS (ES $^+$): 449,5 (M+1); MS (ES $^-$): 447,5 (M-1). Чистота по данным HPLC: 87,51%.

Схема 126



Получение (S)-1-(7-(пиперидин-1-карбонил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (126с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновой кислоты (126а)

К раствору 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (1 г, 2,33 ммоль) в ацетонитриле (4 мл), t-BuOH (28 мл), воде (4 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (0,56 г, 4,66 ммоль) и 2-метилбут-2-ен (2,63 мл, 23,32 ммоль). Реакционную смесь охлаждали в бане с водой со льдом и добавляли раствор хлорита натрия (1,055 г, 11,66 ммоль) в воде (4 мл). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры в течение ночи и разбавляли водой. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием сушили воздухом и получали 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновую кислоту (126а) (1,037 г, 100% выход, по данным NMR загрязнена с помощью 30% исходного вещества 79b) в виде белого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной

очистки; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,77, 11,55 (2s, 1H), 8,25 (dd, $J=4,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,93 (dd, $J=5,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=14,2$, 4,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=20,8$, 4,8 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (126b)

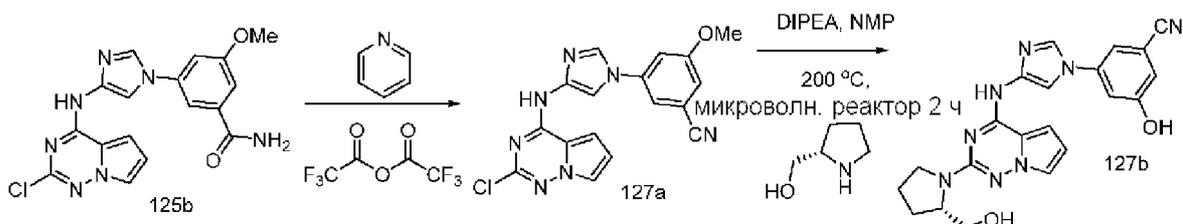
К раствору 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновой кислоты (126a) (0,75 г, 1,69 ммоль) и пиперидина (0,2 мл, 2,02 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли HATU (769 мг, 2,02 ммоль) и DIPEA (0,883 мл, 5,06 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой промывали водой, рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM от 0 до 30%], затем [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 100%] и получали (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (126b) (219 мг, 25% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,22 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,85 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,26-3,04 (m, 2H), 1,77-1,39 (m, 6H); MS (ES+): 512,5 (M+1), 534,5 (M+1); MS (ES-): 510,5 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(7-(пиперидин-1-карбонил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (126c)

Соединение 126c получали из (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (126b) (253 мг, 0,49 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (169 мг, 1,48 ммоль), (ди-*t*-Bu-XPhos) (32 мг, 0,074 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 мг, 0,035 ммоль) и Cs_2CO_3 (483 мг, 1,48 ммоль) в PhMe (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 24 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0 до 10%), затем очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] (S)-1-(7-(пиперидин-1-карбонил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (126c) (6 мг, 2% выход), соль с TFA в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,24 (s, 2H, 1H способный обмениваться с D_2O), 7,15-6,95 (m, 3H, 1H способный обмениваться с D_2O), 6,55 (s, 1H), 4,52-4,27 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,36 (m, 2H), 3,34-3,01 (m, 2H), 2,31-1,79 (m, 4H), 1,72-1,29 (m, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -74,12; MS (ES+): 590,6 (M+1), 612,6 (M+Na); MS (ES-): 624,0 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 83,3%; гидроклорид соединения 126c получали путем очистки неочищенной

реакционной смеси, полученной выше на стадии 2, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,60 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,06-2,97 (m, 15H), 2,28-1,79 (m, 4H), 1,69-1,32 (m, 6H). MS (ES-): 588,3 (M-1). Чистота по данным HPLC: 94,09%.

Схема 127



Получение (S)-3-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (127b)

Стадия 1: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензонитрила (127a)

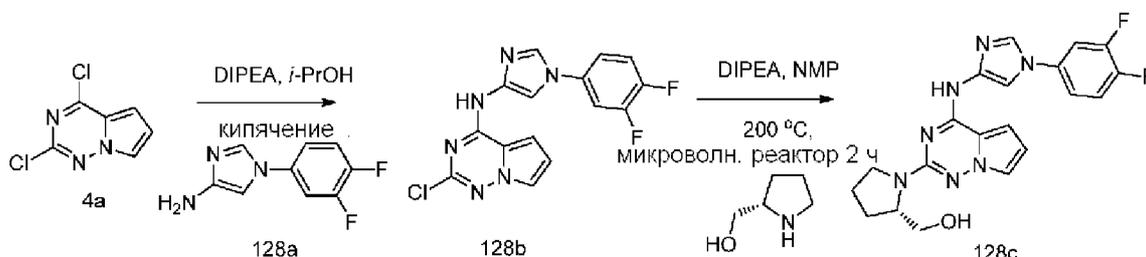
К раствору 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамида (125b) (0,06 г, 0,14 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пиридин (0,02 мл, 0,29 ммоль), 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (0,02 мл, 0,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (1 мл) и концентрировали в вакууме досуха. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали хлороформом (2×30 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании смесью гексаны/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] и получали 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензонитрил (127a) (31 мг, 59% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,32 (s, 1H), 8,38 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88-7,73 (m, 2H), 7,59 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,73 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H). MS (ES+): 366,4; MS (ES-): 364,4.

Стадия 2: Получение (S)-3-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (127b)

Соединение 127b получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензонитрила (127a) (100 мг, 0,27 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,08 мл, 0,78 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,78 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [диоксид кремния (4 г), при элюировании смесью этилацетат/метанол (9:1) в гексане от 0 до 100%] (S)-3-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-

1-ил)бензонитрил (127b) (10 мг, 9% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,76-10,58 (m, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,44-6,34 (m, 1H), 4,96-4,81 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 2,23-1,82 (m, 4H); MS (ES+): 417,5 (M+1), 439,5 (M+Na); MS (ES-): 415,5 (M-1).

Схема 128



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (128с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (128b)

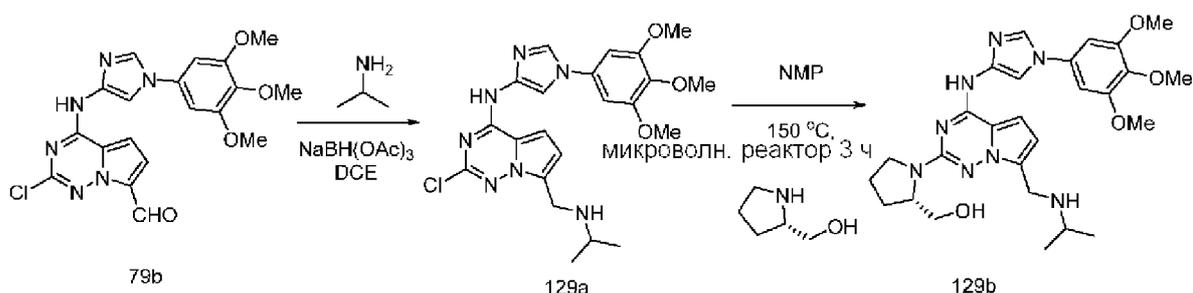
Соединение 128b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (366 мг, 1,95 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,02 мл, 5,84 ммоль) и 1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-амин (128a) (0,38 г, 1,95 ммоль). Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (128b) (566 мг, 84% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,26 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,95 (ddd, $J=11,9, 7,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,65 (dt, $J=10,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,40 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -135,50, -135,68 (m), -139,73, -141,11 (m); $^{19}\text{F CPD NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -135,59 (d, $J=22,9$ Гц), -140,48 (d, $J=22,9$ Гц); MS (ES+): 347,3 (M+1); MS (ES-): 345,3 (M-1); Чистота по данным HPLC: 99,39%.

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (128с)

Соединение 128с получали из 2-хлор-N-(1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (128b) (100 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (146 мг, 1,44 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью 0,1% TFA в ацетонитриле и 0,1% TFA в воде] с последующим превращением в свободное основание с использованием насыщенного раствора бикарбоната натрия давала (S)-1-(4-((1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (128с) (24 мг, 20% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O),

8,27 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,07-7,96 (m, 1H), 7,93 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (dt, $J=5,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,63-7,47 (m, 1H), 7,40 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,01 (t, $J=4,7$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,30-4,08 (m, 1H), 3,88-3,69 (m, 1H), 3,58-3,43 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 2H), 2,17-1,77 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -133,86 - -137,91 (m), -139,79 - -143,07 (m); ^{19}F CPD NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -135,89 (d, $J=22,6$ Гц), -141,35 (d, $J=22,6$ Гц); MS (ES+): 412,4 (M+1); MS (ES-): 410,4 (M-1), 446,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,91%.

Схема 129



Получение (S)-(1-(7-((изопропиламино)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (129b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-7-((изопропиламино)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (129a)

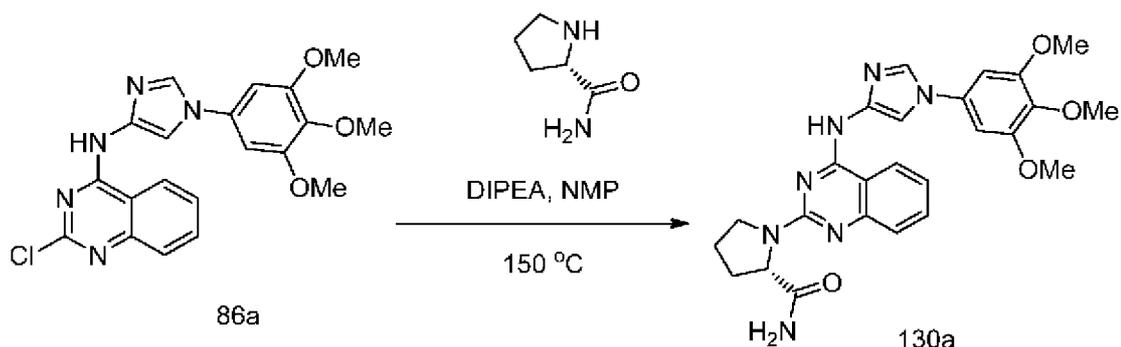
Соединение 129a получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (400 мг, 0,93 ммоль) в дихлорэтане (10 мл) с использованием 1-изопропиламина (0,24 мл, 2,8 ммоль), уксусной кислоты (0,064 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (297 мг, 1,4 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 50%) 2-хлор-7-((изопропиламино)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (129a) (217 мг, 49% выход) в виде твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (br, s, 1H), 7,91 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,72-7,57 (m, 1H), 6,80 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=0,9$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 2,95-2,74 (m, 1H), 1,79 (br, s, 1H), 1,13 (d, $J=6,2$ Гц, 6H); MS (ES+): 472,5 (M+1), 494,5 (M+Na); MS (ES-): 470,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-((изопропиламино)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (129b)

Соединение 129b получали из 2-хлор-7-((изопропиламино)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (129a) (103 мг, 0,22 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (221 мг, 2,18 ммоль) в NMP (1,5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [силикагель (4 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM от 0 до 50%], затем очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель

С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(7-((изопропиламино)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (129b) (8 мг, 7% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) (смесь двух поворотных изомеров) δ 11,21 и 11,18 (2s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,85 и 8,82 (2s, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,24 и 7,20 (2d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,77 и 6,73 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,66-4,52 (m, 1H), 4,45-4,29 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,98-3,12 (m, 13H), 2,13-1,68 (m, 4H), 1,35-1,28 (m, 6H); MS (ES+): 559,5 (M+Na); MS (ES-): 571,6 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 96,89%.

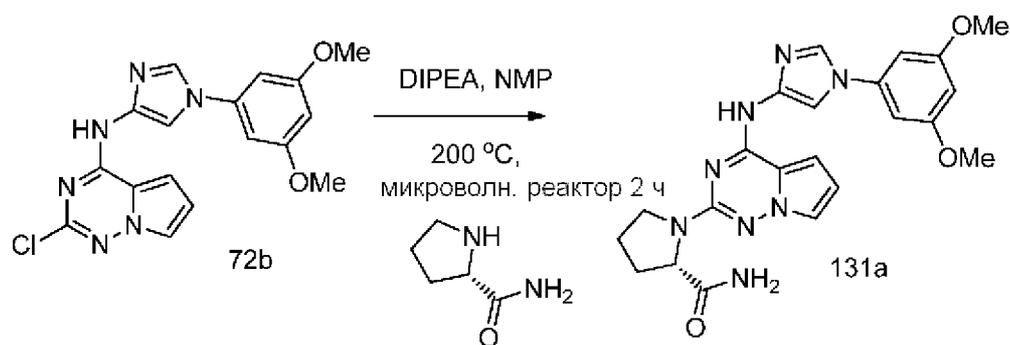
Схема 130



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (130a)

Соединение 130a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (86a) (100 мг, 0,24 ммоль), DIPEA (0,11 мл, 0,85 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,15 г, 1,31 ммоль) в NMP (10 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-80% этилацетата в гексанах) (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (130a) (50 мг, 43%), свободное основание в виде белого твердого вещества. Его повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18 колонка 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] с последующей лиофилизацией и получали (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (130a) (20 мг), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,29 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,77 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,99-7,81 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57-7,40 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,75 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,40-1,95 (m, 4H); MS (ES+): 490,5 (M+1), 512,5 (M+Na); MS (ES-): 524,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,13%.

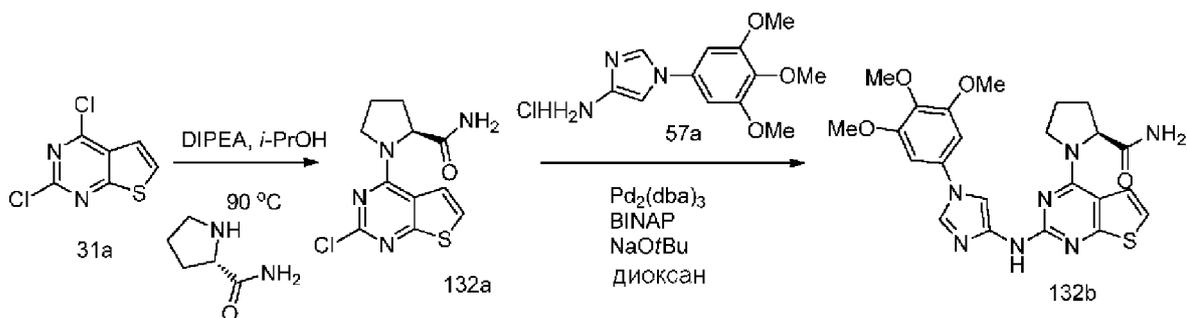
Схема 131



Получение (S)-1-(4-((1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (131a)

Соединение 131a получали из 2-хлор-N-(1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (72b) (150 мг, 0,41 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,14 г, 1,21 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль) в NMP (2 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде], с последующей лиофилизацией (S)-1-(4-((1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (131a) (50 мг, 25% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,53 (s, 1H), 8,35 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (dd, $J=4,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,00 (s, 3H), 6,47 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,43 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,39 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,78 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,31-1,82 (m, 4H). MS (ES+): 449,4; MS (ES-): 483,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,06%.

Схема 132



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (132b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (132a)

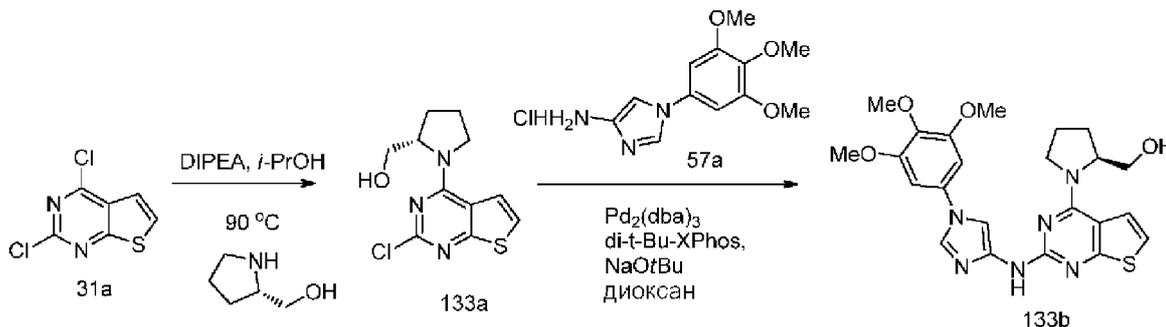
Соединение 132a получали из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (2 г, 9,75 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с добавлением (S)-пирролидин-2-карбоксамид (1,11 г, 9,75 ммоль), DIPEA (5,11 мл, 29,3 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (S)-1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (132a) (1,28 г, 46% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,71-

7,66 (m, 1H), 7,58 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,19-3,77 (m, 2H), 2,25-1,86 (m, 4H). MS (ES⁻): 281,3, 317,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (132b)

Соединение 132b получали из (S)-1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (132a) (0,3 г, 1,06 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,3 г, 1,06 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (50 мг, 0,13 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (610 мг, 6,4 ммоль), Pd₂(dba)₃ (60 мг, 0,06 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (132b) (0,03 г, 6% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,18 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,03-3,84 (m, 7H), 3,71 (s, 3H), 2,34-1,86 (m, 4H). MS (ES⁺): 496,3; MS (ES⁻): 530,3 (M+Cl).

Схема 133



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (133b)

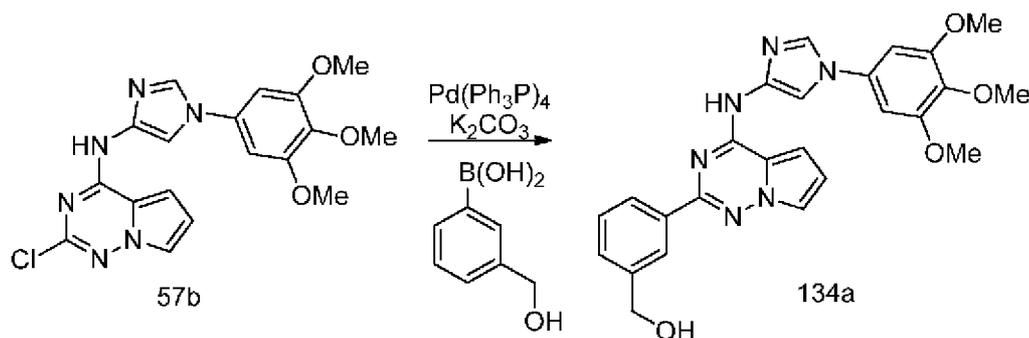
Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (133a)

Соединение 133a получали из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (2 г, 9,75 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,96 мл, 9,75 ммоль), DIPEA (5,11 мл, 29,3 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (S)-1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (133a) (1,52 г, 58% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,61 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,96-4,73 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 4,05-3,67 (m, 2H), 3,66-3,38 (m, 2H), 2,22-1,81 (m, 4H). MS (ES⁺): 292,2 (M+Na). MS (ES⁻): 268,3 (M-1), 304,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (133b)

Соединение 133b получали из (S)-(1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (133a) (0,5 г, 1,85 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,53 г, 1,85 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (0,094 г, 0,22 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (1,07 г, 11,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,1 г, 0,11 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (133b) (100 мг, 12% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,26 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,68-4,50 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,47 (t, J=9,3 Гц, 1H), 2,20-1,83 (m, 4H). MS (ES+): 483,4 (M+1); MS (ES-): 517,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,94%.

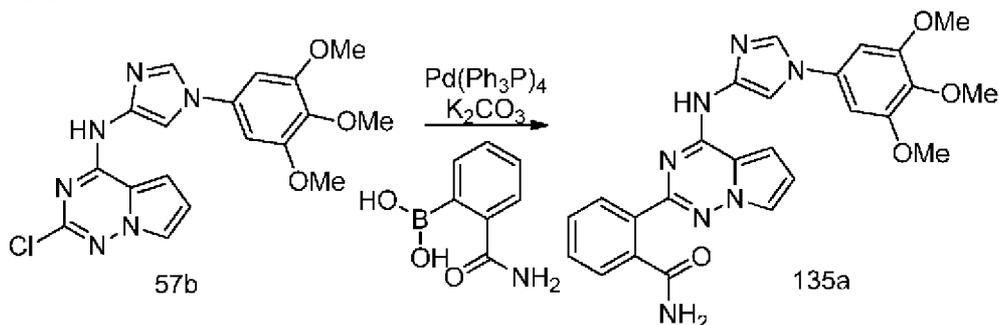
Схема 134



Получение (3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)метанола (134a)

Соединение 134a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (57b) (0,3 г, 0,75 ммоль) с использованием 3-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (171 мг, 1,10 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (86 мг, 0,075 ммоль), карбоната калия (207 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] затем [(диоксид кремния, 12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-15%] (3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)метанол (134a) (54 мг, 15% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,28 (s, 2H), 8,24-8,15 (m, 2H), 7,83 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=4,7 Гц, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,30 (t, J=5,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,58 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 495,3 (M+1); (ES-): 471,4 (M-1).

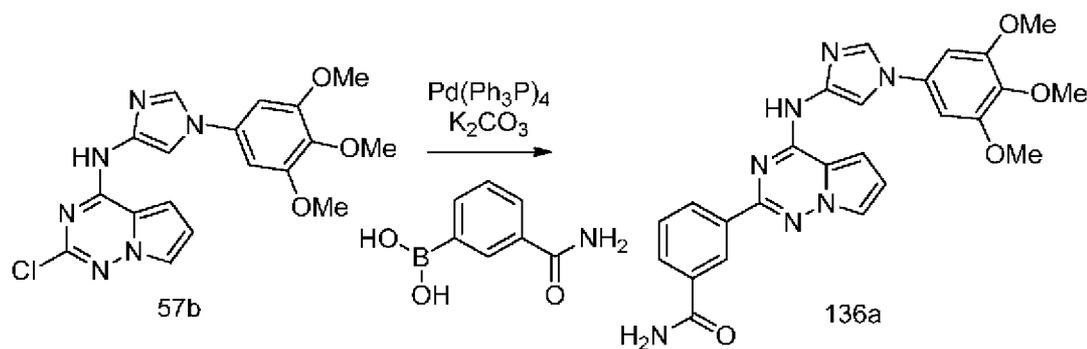
Схема 135



Получение 2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензамида (135a)

Соединение 135a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (0,3 г, 0,75 ммоль) с использованием 2-карбамоилфенилбороновой кислоты (185 мг, 1,12 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (86 мг, 0,075 ммоль), карбоната калия (207 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] 2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензамид (135a) (26 мг, 7% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,25-8,16 (m, 2H, способный обмениваться с D_2O), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,79-6,70 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,67 (s, 3H); MS (ES⁺): 486,3 (M+1); 508,3 (M+Na); Чистота по данным HPLC; 95,32%

Схема 136

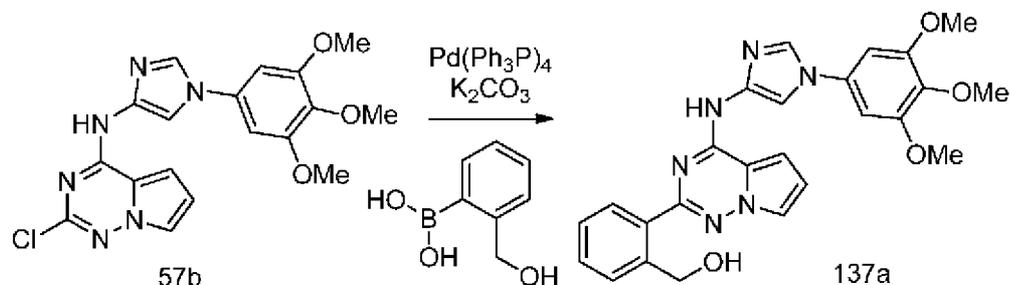


Получение 3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензамида (136a)

Соединение 136a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (0,3 г, 0,75 ммоль) с использованием 3-карбамоилфенилбороновой кислоты (185 мг, 1,12 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (86 мг, 0,075 ммоль), карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки, 3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензамид

(136a) (250 мг, 69% выход) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,81 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,23-8,09 (m, 2H, способный обмениваться с D_2O), 7,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,56 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,81-6,69 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 508,3 (M+Na); (ES-): 484,4 (M-1); Чистота по данным HPLC; 98,25%.

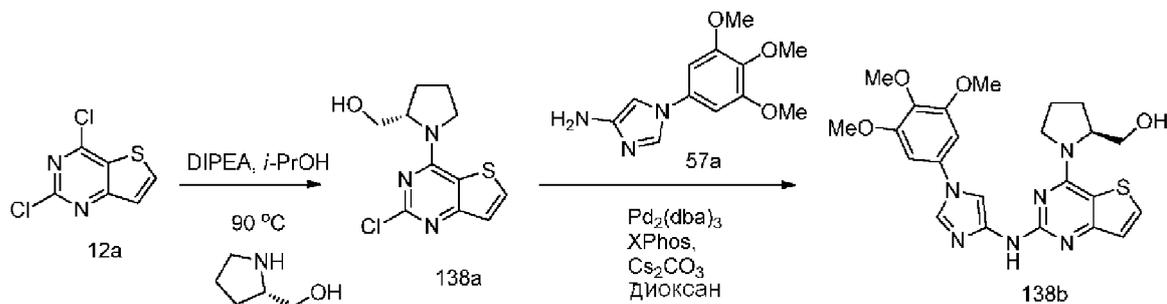
Схема 137



Получение (2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)метанола (137a)

Соединение 137a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ина (57b) (0,3 г, 0,75 ммоль) с использованием 2-(гидроксиметил)фенилбороновой кислоты (171 мг, 1,10 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (86 мг, 0,075 ммоль), карбоната калия (207 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] (2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)фенил)метанол (137a) (65 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,75 (t, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,19 (t, $J=5,6$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,86 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,68 (s, 3H); MS (ES+): 495,3 (M+1); (ES-): 471,4 (M-1); Чистота по данным HPLC; 97,31%.

Схема 138



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (138b)

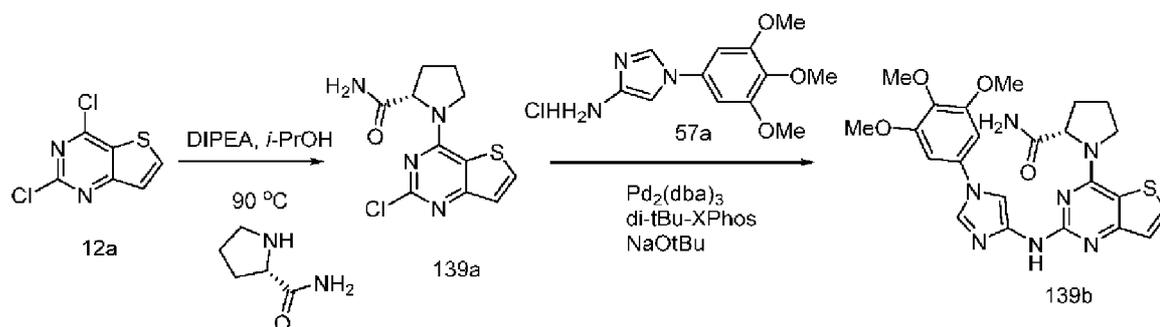
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (138a)

Соединение 138a получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (2 г, 9,75 ммоль) в 2-пропаноле (20 мл), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,96 мл, 9,75 ммоль), DIPEA (5,11 мл, 29,3 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (S)-(1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (138a) (1,17 г, 45% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,27 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 4H). MS (ES+): 270,2 (M+1); MS (ES-): 268,2, 304,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (138b)

Соединение 138b получали из (S)-(1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (138a) (500 мг, 1,85 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (508 мг, 2,32 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 398 мг, 0,834 ммоль), карбоната цезия (1,81 г, 5,56 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (260 мг, 0,28 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (138b) (410 мг, 46% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,82-10,49 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,43 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,77-4,54 (m, 1H), 4,17-3,93 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,31-1,96 (m, 4H); MS (ES+) 483,3 (M+1), 505,3 (M+Na), (ES-) 517,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 96,8%.

Схема 139



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (139b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (139a)

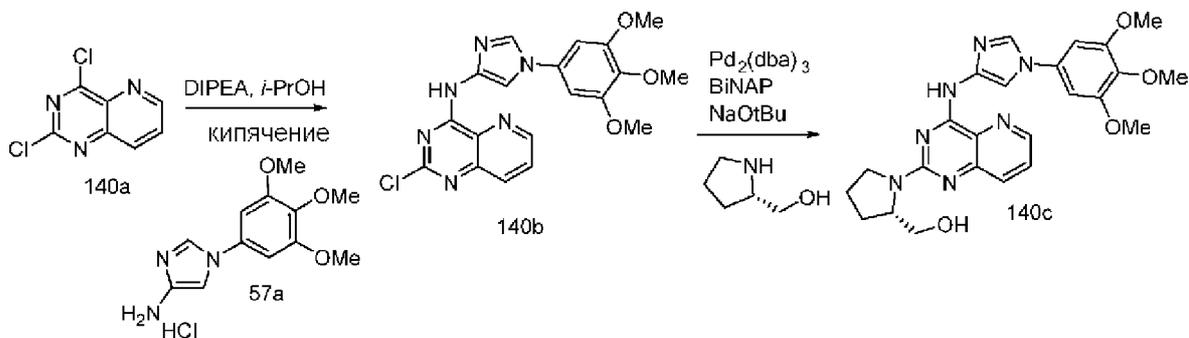
Соединение 139a получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (2 г, 9,75

ммоля) в 2-пропанол (20 мл) с добавлением (S)-пирролидин-2-карбоксиамида (1,11 г, 9,75 ммоля), DIPEA (5,11 мл, 29,3 ммоля) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (S)-1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксиамид (139a) (2,2 г, 80% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,29 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,58 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,25-3,87 (m, 2H), 2,35-1,67 (m, 4H). MS (ES⁻): 317,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (139b)

Соединение 139b получали из (S)-1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (139a) (0,5 г, 1,85 ммоля), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,53 г, 1,85 ммоля), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (0,094 г, 0,22 ммоля), 2-метилпропан-2-олата натрия (1,07 г, 11,12 ммоля), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (102 мг, 0,111 ммоля) в безводном диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксиамид (139b) (38 мг, 4% выход) в виде белой соли с HCl; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,45 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,21-1,99 (m, 4H); MS (ES⁺): 496,4 (M+1); MS (ES⁻): 494,3 (M-1).

Схема 140



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (140c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (140b)

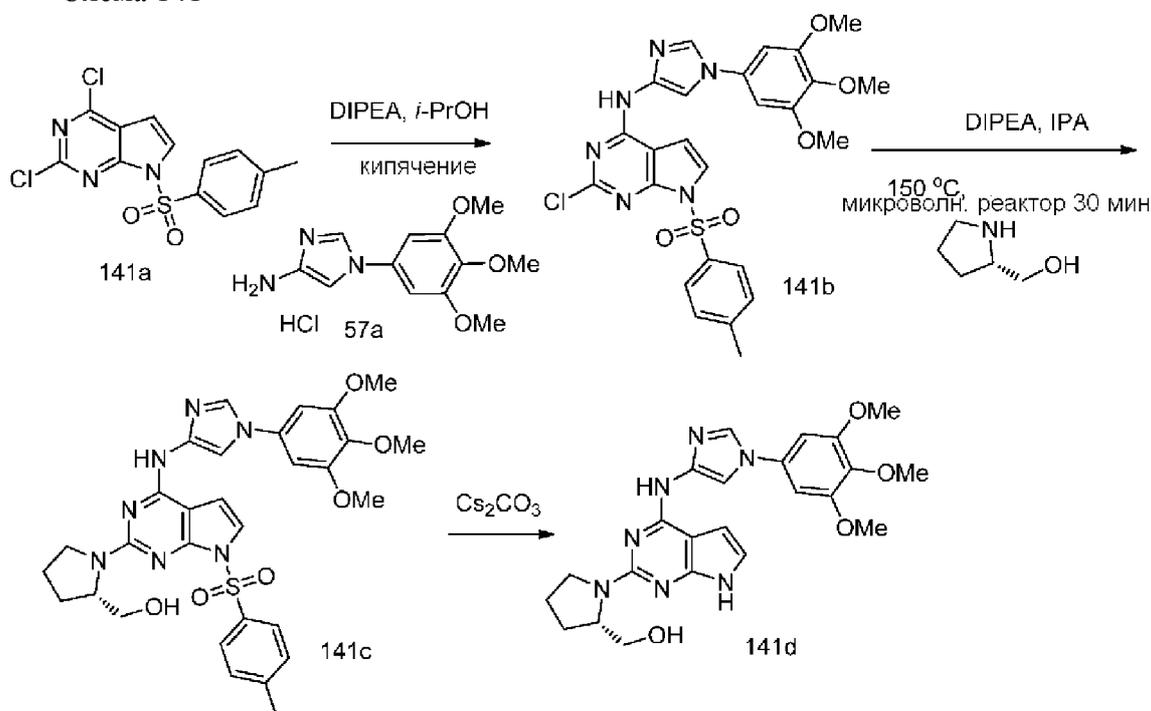
Соединение 140b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (140a) (0,5 г, 2,5 ммоля, CAS # 39551-54-7) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,31 мл, 7,50 ммоля) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,79 г, 2,75 ммоля). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DCM в MeOH от 0 до 30%], 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (140b) (0,58 г, 56% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,36 (s, 1H), 8,93 (dd, $J=4,3, 1,5$ Гц, 1H), 8,30-8,13 (m, 2H), 8,02-7,87 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H). MS (ES+): 435,3 (M+Na).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (140c)

Соединение 140c получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (140b) (0,15 г, 0,36 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,04 мл, 0,36 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP, 0,03 г, 0,04 ммоль), 2-метилпропан-2-олат натрия (0,11 г, 1,09 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,04 ммоль) в дегазированном толуоле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 30%] (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (140c) (50 мг, 29% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ (смесь поворотных изомеров) δ 9,44 и 9,29 (2s, 1H), 8,45-8,42 и 8,42-8,41 (2m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 и 7,97 (2s, 1H), 7,75 и 7,73 (2s, 1H), 7,62 и 7,59 (2d, $J=4,2$ Гц, 1H), 6,97 и 6,95 (2s, 2H), 5,15 и 4,99 (2s, 1H), 4,40 и 4,24 (2s, 1H), 3,96-3,34 (m, 13H), 2,14-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 478,3 (M+1); MS (ES-): 476,3 (M-1); 512,5 (M+Cl).

Схема 141



Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (141d)

Стадия 1: Получение 2-хлор-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (141b)

Соединение 141b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (141a) (100 мг, 0,29 ммоль, получали по методике, описанной в публикации Su, Qibin et al; Journal of Medicinal Chemistry, 57(1), 144-158; 2014) в 2-пропанол (5 мл) с использованием DIPEA (0,15 мл, 0,88 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (93 мг, 0,29 ммоль). Это давало после фильтрования 2-хлор-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (141b) (122 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,81 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); MS (ES+) 556,1 (M+1); 577,2 (M+Na).

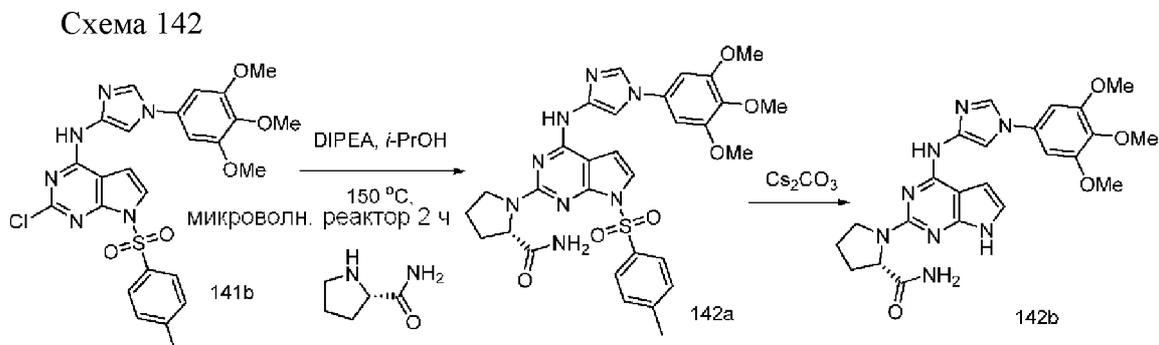
Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (141c)

Соединение 141c получали из 2-хлор-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (141b) (150 мг, 0,27 ммоль), DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (82 мг, 0,81 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-(1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (141c) (130 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,25-10,07 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,00-7,80 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,20 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 4,98-4,76 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,34-4,04 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,10-1,83 (m, 4H); MS (ES⁺) 642,3 (M+Na); (ES⁻): 618,4 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (141d)

К раствору (S)-(1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (141c) (650 мг, 1,05 ммоль) в смеси MeOH/THF (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1025 мг, 3,15 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, рассолом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] затем дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 50 г), при элюировании с помощью CH₃CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (141d) (320 мг, 66% выход),

соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 2H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,45 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,06-6,89 (m, 4H), 4,46-4,24 (m, 4H), 1H способен обмениваться с D $_2$ O), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,48 (m, 2H), 2,16-1,92 (m, 4H); MS (ES $^+$) 466,3 (M+1); (ES $-$) 464,6 (M-1); 500,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 97,94%.



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (142b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (142a)

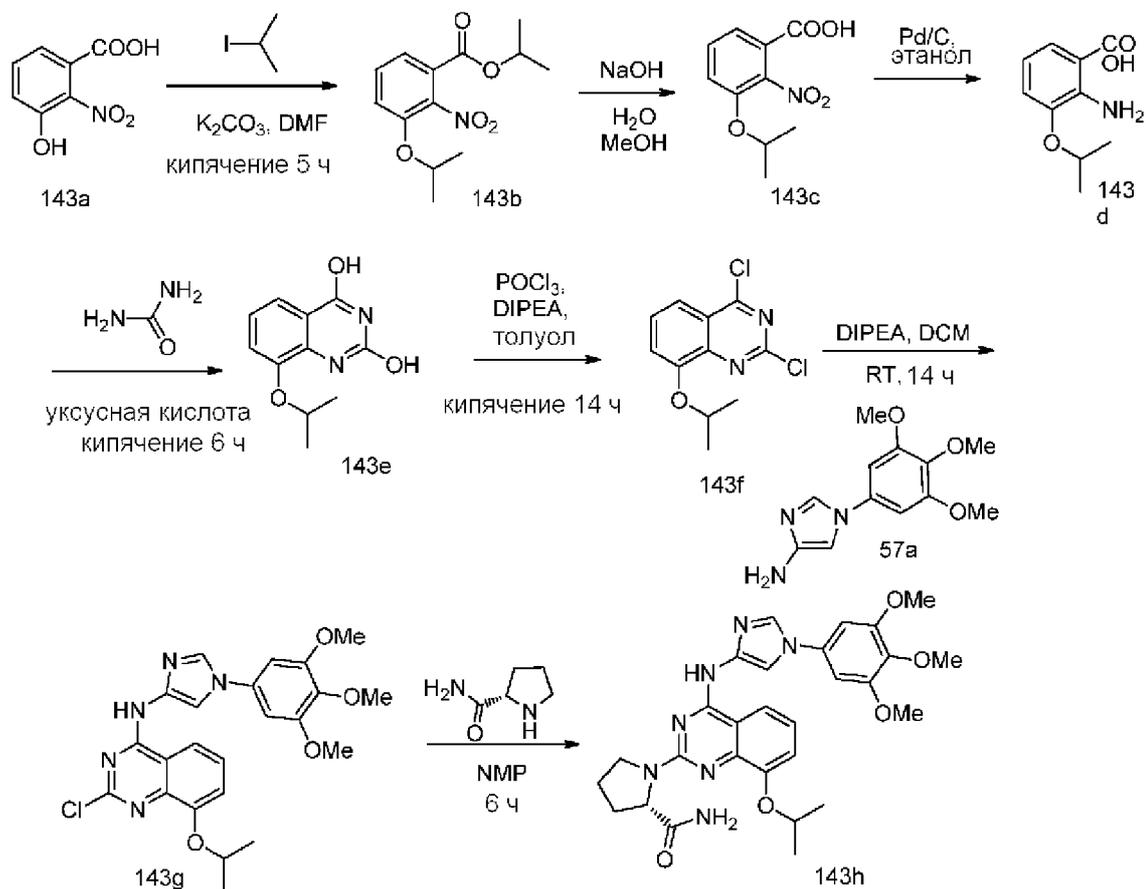
Соединение 142a получали из 2-хлор-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (141b) (150 мг, 0,27 ммоль), DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (93 мг, 0,81 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (142a) (80 мг, 47% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31-9,92 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,24-8,10 (m, 1H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,90-7,72 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,26-7,15 (m, 1H), 7,15-6,83 (m, 4H), 4,57-4,33 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,46 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 3H), 2,27-2,11 (m, 1H), 1,26-1,11 (m, 2H); MS (ES $^+$): 633,3 (M+1); 656,3 (M+Na); (ES $-$): 631,4 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (142b)

Соединение 142b получали из (S)-1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (142a) (50 мг, 0,79 ммоль) в смеси MeOH/THF (3 мл) с использованием Cs $_2$ CO $_3$ (77 мг, 0,24 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (142b) (28 мг, 74% выход) в виде белого твердого

вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,68 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,14 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,14-6,97 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 4,47 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,92 (s, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,64-3,50 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 3H); MS (ES+): 479,3 (M+1); (ES-): 477,4 (M-1); Чистота по данным HPLC, 97,22%.

Схема 143



Получение (S)-1-(8-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (143h)

Стадия 1: Получение изопропил-3-изопропокси-2-нитробензоата (143b)

При перемешивании к раствору 3-гидрокси-2-нитробензойной кислоты (143a) (10,0 г, 54,6 ммоль) в DMF (40,0 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (30,14 г, 218 ммоль) и изопропилийодид (13,09 мл, 77,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч и выливали в воду со льдом при энергичном перемешивании. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50,0 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали изопропил-3-изопропокси-2-нитробензоат (143b) (8 г, 55%) в виде коричневой жидкости, который использовали без дополнительной очистки; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,90-7,59 (m, 2H), 7,53 (dd, $J=7,0, 2,0$ Гц, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,95-4,57 (m, 1H), 1,26 (dd, $J=6,1, 4,0$ Гц, 12H); MS (ES+): 268 (M+1).

Стадия 2: Получение 3-изопропокси-2-нитробензойной кислоты (143c)

При перемешивании к раствору изопропил-3-изопропокси-2-нитробензоата (143b) (8,0 г, 29,9 ммоль) в метаноле (32 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (5,9 г, 22,07 ммоль) в воде (32,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl при 0°C и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакуумной печи при 40°C и получали 3-изопропокси-2-нитробензойную кислоту (143c) (5,5 г, 81%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,76-7,40 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 1,24 (d, $J=6,0$ Гц, 6H); MS (ES $^-$): 224,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 2-амино-3-изопропоксибензойной кислоты (143d)

К раствору 3-изопропокси-2-нитробензойной кислоты (143c) (5,5 г, 22,22 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли 10% Pd/C (1,0 г, 0,94 ммоль) и гидрировали в течение 12 ч при комнатной температуре с использованием баллона с водородом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита для удаления Pd/C. Фильтрат концентрировали досуха и получали 2-амино-3-изопропоксибензойную кислоту (143d) (3,5 г, 74%) в виде желтоватого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,32 (dd, $J=8,2$, 1,4 Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1H), 6,48 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,28 (d, $J=6,0$ Гц, 6H); MS (ES $^-$): 194,0 (M-1).

Стадия 4: Получение 8-изопропоксихиназолин-2,4-диола (143e)

При перемешивании к раствору 2-амино-3-изопропоксибензойной кислоты (143d) (3,5 г, 17,92 ммоль) в уксусной кислоте (96,25 мл) добавляли мочевины (14,99 г, 248,08 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме досуха. Остаток разбавляли водой (250 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме и получали 8-изопропоксихиназолин-2,4-диол (143e) (1,8 г, 42%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,29 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,44 (dd, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,11 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,72 (dt, $J=12,0$, 6,0 Гц, 1H), 1,31 (dd, $J=6,1$, 1,0 Гц, 6H); MS (ES $^-$): 219,0 (M-1).

Стадия 5: Получение 2,4-дихлор-8-изопропоксихиназолина (143f)

При перемешивании к раствору 8-изопропоксихиназолин-2,4-диола (143e) (1,5 г, 6,81 ммоль) в толуоле (9 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (3,5 мл, 27,08 ммоль), POCl $_3$ (9 мл) и нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом при энергичном перемешивании и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 \times 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50,0 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании этилацетатом в н-гексане (0-5%)] и получали 2,4-дихлор-8-изопропоксихиназолин (143f) (0,8 г, 46%) в виде желтоватого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,84-7,74 (m, 2H), 7,67 (q, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,91 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

Стадия 6: Получение 2-хлор-8-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

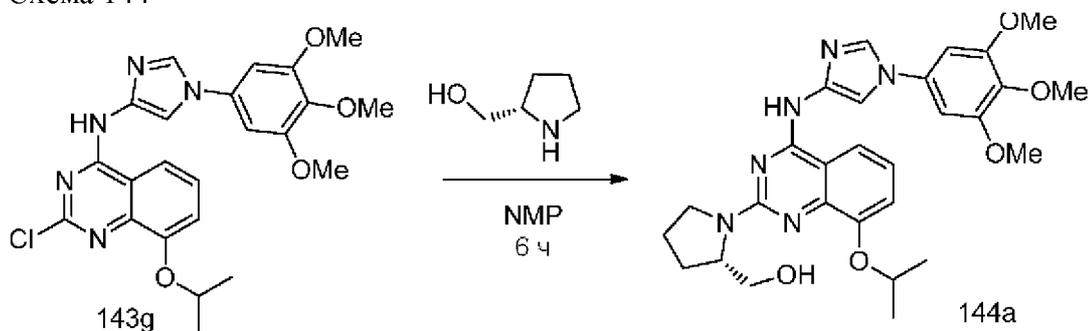
имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (143g)

Соединение 143g получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-8-изопропоксихиназолина (143f) (1,0 г, 3,88 ммоль) в IPA (15 мл) с использованием DIPEA (2,03 мл, 15,71 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламина (57a) (0,96 г, 3,88 ммоль, свободное основание). Это давало после обработки 2-хлор-8-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (143g) (600 мг, 33%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,78 (dd, $J=8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,47-7,13 (m, 2H), 4,80 (dt, $J=19,9, 5,9$ Гц, 2H), 4,56 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,09-3,82 (m, 2H), 3,63 (dd, $J=5,7, 4,0$ Гц, 2H), 2,24- 1,93 (m, 3H), 1,82 (td, $J=8,8, 8,2, 3,9$ Гц, 1H), 1,33 (dd, $J=6,0, 2,4$ Гц, 6H); MS (ES+): 470,0 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,63%.

Стадия 7: Получение (S)-1-(8-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (143h)

Соединение 143h получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-8-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (143g) (350 мг, 0,74 ммоль) и L-пролинамида (0,42 г, 3,71 ммоль) в NMP (10 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% метанола в DCM) соединение (143h) (0,06 г, 15%) в виде почти белого твердого вещества. Белое твердое вещество повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] и получали (S)-1-(8-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (143h) (60 мг) в виде желтой соли с HCl; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,34 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,9$ Гц, 3H), 6,99 (q, $J=8,6$ Гц, 3H), 4,95-4,76 (m, 1H), 4,58 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,01-3,85 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,37-1,76 (m, 4H), 1,38-1,17 (m, 6H). MS (ES+): 570,3 (M+Na).

Схема 144

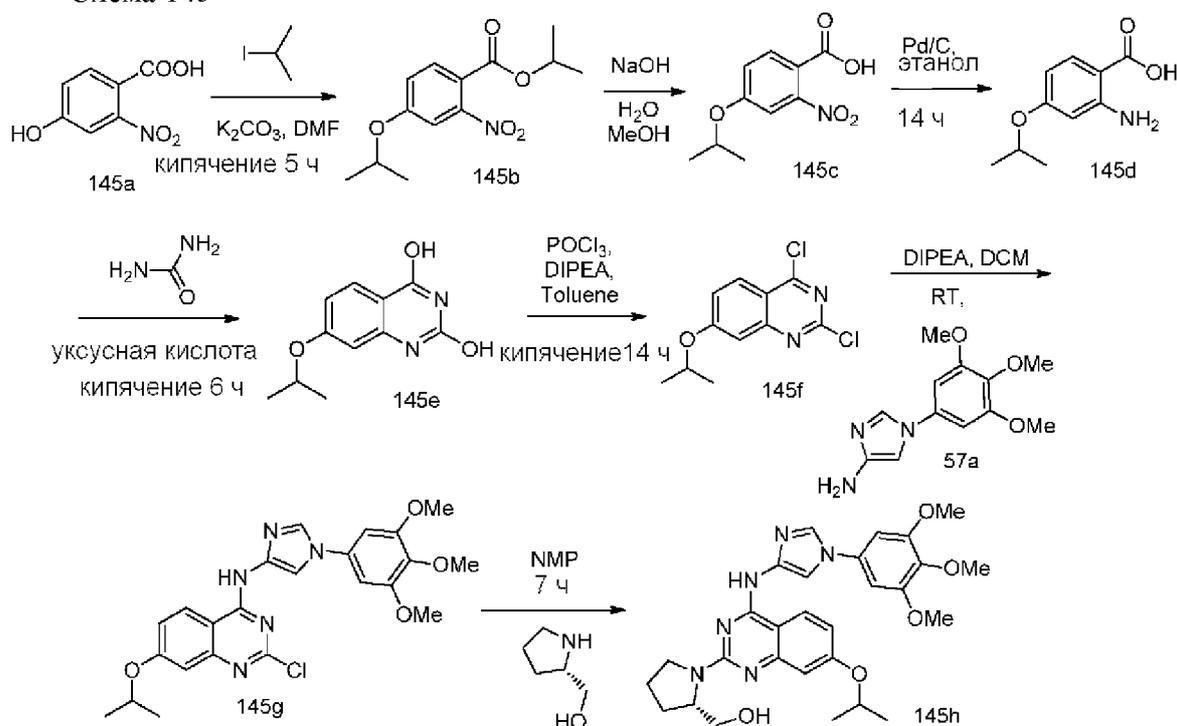


Получение (S)-1-(8-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (144a)

Соединение 144a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-8-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина

(143g) (300 мг, 0,63 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,64 г, 6,38 ммоль) в NMP (10 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% метанола в DCM) соединение (144a) (70 мг, 20%) в виде почти белого твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] и получали (S)-(1-(8-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (144a) (80 мг) в виде желтой соли с HCl; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) (смесь поворотных изомеров) δ 10,35 и 10,11 (2s, 1H), 8,26 и 8,13 (s, 2H), 8,09 и 8,06 (2s, 1H), 7,12 и 7,10 (2s, 1H), 7,06-6,89 (m, 4H), 4,87-4,61 (m, 1H), 4,23-3,46 (m, 14H), 2,29-1,60 (m, 4H), 1,31 и 1,27 (d, $J=6,0$ Гц, 6H); MS (ES+): 535,3 (M+1); MS (ES-): 533,4 (M-1). Чистота по данным HPLC: 96,15%.

Схема 145



Получение (S)-(1-(7-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (145h)

Стадия 1: Получение изопропил 4-изопропокси-2-нитробензоата (145b)

Соединение 145b получали из 4-гидрокси-2-нитробензойной кислоты (145a) (10,0 г, 54,60 ммоль) в DMF (40 мл) с использованием карбоната калия (30,14 г, 218 ммоль) и изопропилйодида (13,09 мл, 77,04 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 143. Это давало после обработки изопропил 4-изопропокси-2-нитробензоат (145b) (8 г, 55%) в виде коричневой жидкости, который использовали без дополнительной очистки; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,83-7,80 (d, 1H), 7,50-7,49 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 1,30-1,14 (d, 12H); MS ES (+): 268 (M+1).

Стадия 2: Получение 4-изопропокси-2-нитробензойной кислоты (145c)

Соединение 145c получали из изопропил 4-изопропокси-2-нитробензоата (145b)

(8,0 г, 29,9 ммоль) в метаноле (32 мл) и воде (32 мл) с использованием гидроксида натрия (5,9 г, 22,07 ммоль) по методике, описанной на стадии 2 схемы 143. Это давало после обработки 4-изопропокси-2-нитробензойную кислоту (145с) (5,5 г, 81%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,88-7,83 (d, 1H), 7,49-7,43 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 1,30-1,24 (d, 6H); MS (ES-): 224,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 2-амино-4-изопропоксибензойной кислоты (145d)

Соединение 145d получали из 4-изопропокси-2-нитробензойной кислоты (145с) по методике, описанной на стадии 3 схемы 143. Это давало после обработки 2-амино-4-изопропоксибензойную кислоту (145d) (3,5 г, 73%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,55-8,10 (d, 2H), 7,33-7,30 (d, 1H), 6,99-6,66 (d, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 1,29-1,27 (d, 6H); MS ES (-): 194,0 (M-1).

Стадия 4: Получение 7-изопропоксихиназолин-2,4-диола (145е)

Соединение 145е получали из 2-амино-4-изопропоксибензойной кислоты (145d) (3,5 г, 17,92 ммоль) в уксусной кислоте (96,25 мл) с использованием мочевины (14,99 г, 248,08 ммоль) по методике, описанной на стадии 4 схемы 143. Это давало 7-изопропоксихиназолин-2,4-диол (145е) (1,8 г, 46%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES-): 219,2 (M-1).

Стадия 5: Получение 2,4-дихлор-7-изопропоксихиназолина (145f)

Соединение 145f получали из 7-изопропоксихиназолин-2,4-диола (145е) (1,5 г, 6,81 ммоль) в толуоле (9 мл) с использованием DIPEA (3,5 мл, 27,08 ммоль) и POCl_3 (9 мл) по методике, описанной на стадии 5 схемы 143. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании этилацетатом в н-гексане (0-5%)] 2,4-дихлор-7-изопропоксихиназолин (145f) (0,8 г, 46%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,17-8,14 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,98-4,94 (m, 1H), 1,41-1,36 (d, 6H); MS (ES+): 258,0 (M+1).

Стадия 6: Получение 2-хлор-7-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (145g)

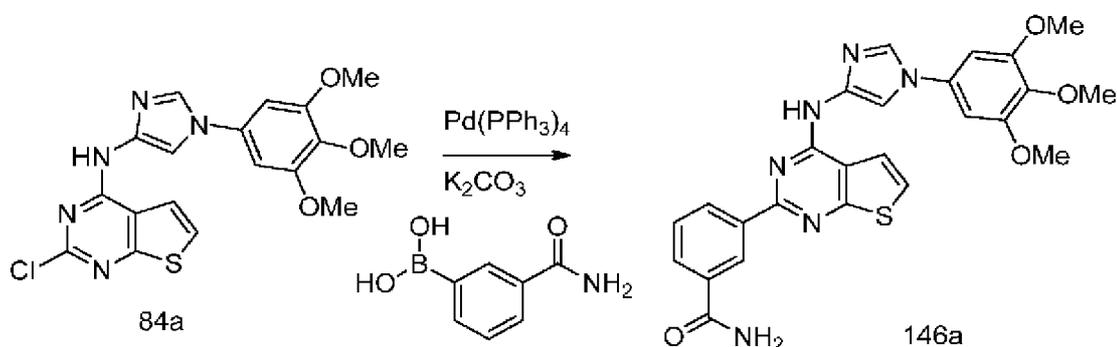
Соединение 145g получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-7-изопропоксихиназолина (145f) (1,0 г, 3,88 ммоль) в IPA (15 мл) с использованием DIPEA (2,03 мл, 15,71 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламина (57a) (0,96 г, 3,88 ммоль). Это давало после обработки 2-хлор-7-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (145g) (0,6 г, 33%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,88 (s, 1H), 8,64-8,61 (d, 1H), 8,21-8,20 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 4,87-4,83 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 1,35-1,33 (d, 6H); MS (ES-): 468,0 (M-1).

Стадия 7: Получение (S)-(1-(7-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (145h)

Соединение 145h получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (145g) (180 мг, 0,38 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,38 г, 3,75 ммоль) в NMP (10

мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-40% метанола в DCM) соединение (145h) (0,11 г, 54%) в виде почти белого твердого вещества. Белое твердое вещество повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] и получали (S)-(1-(7-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (145h) (90 мг), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,29 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84-6,61 (m, 2H), 4,73 (p, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,55-4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,57-3,18 (m, 3H), 2,06-1,94 (m, 4H), 1,32 (d, $J=5,9$ Гц, 6H). MS (ES $^+$): 535,4 (M+1); MS (ES $^-$): 533,4 (M-1).

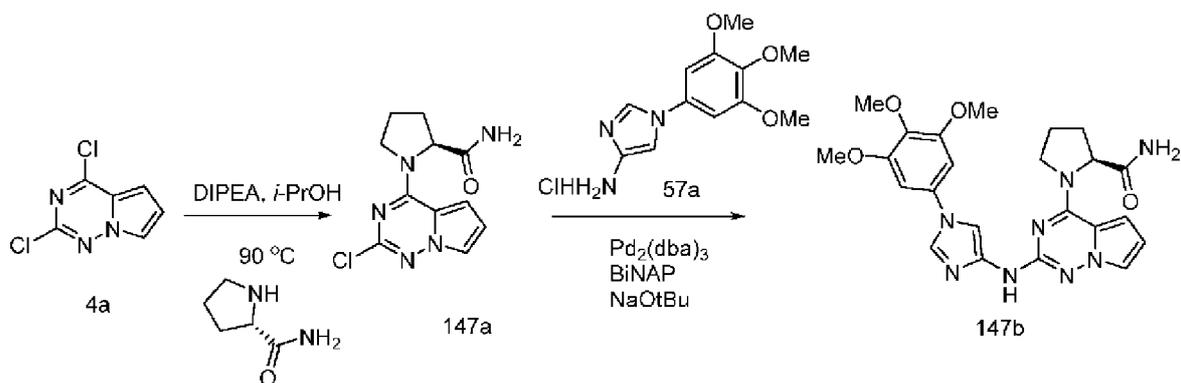
Схема 146



Получение 3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)бензамида (146a)

Соединение 146a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (84a) (150 мг, 0,36 ммоль) с использованием 3-карбамоилфенилбороновой кислоты (89 мг, 0,54 ммоль), Pd(PPh $_3$) $_4$ (83 мг, 0,072 ммоль) и карбоната калия (99 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане и воде (10 мл, 4:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и фильтрования с последующей сушкой твердого вещества, 3-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)бензамид (146a) (85 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,95 (s, 1H), 8,60 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 8,00 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,72 (s, 3H); MS (ES $^+$): 525,3 (M+Na); (ES $^-$): 501,2 (M-1).

Схема 147



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (147b)

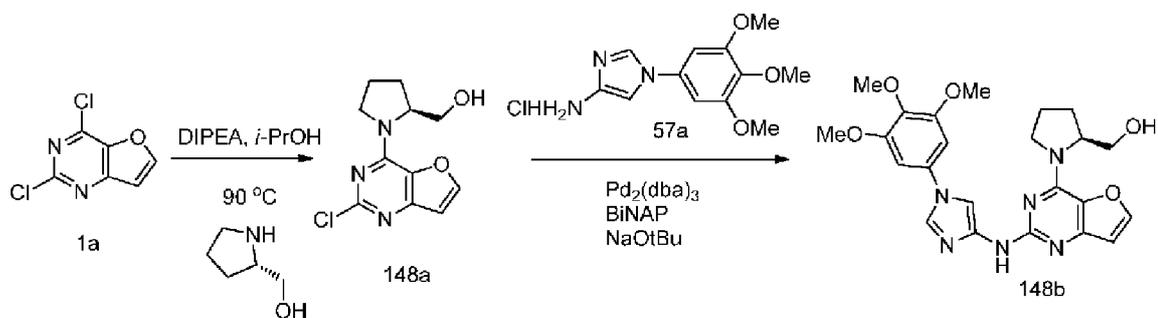
Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (147a)

Соединение 147a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (2 г, 9,75 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с добавлением (S)-пирролидин-2-карбоксамид (1,21 г, 10,64 ммоль), DIPEA (5,57 мл, 31,9 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (147a) (2,2 г, 78% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,85-7,65 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09-6,97 (m, 1H), 6,79-6,64 (m, 1H), 4,65 (dd, $J=8,3, 2,9$ Гц, 1H), 4,17-3,58 (m, 2H), 2,44-1,75 (m, 4H); MS (ES $^-$): 300,3, 302,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (147b)

Соединение 147b получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (147a) (0,3 г, 1,13 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,5 г, 1,3 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BiNAP, 0,08 г, 0,14 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (0,33 г, 3,39 ммоль), Pd $_2$ (dba) $_3$ (100 мг, 0,11 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA 80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 30%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (147b) (0,04 г, 6% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,88 (s, 1H), 7,84-7,47 (m, 2H), 7,47-6,78 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,91-4,78 (m, 1H), 4,47-4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 9H), 3,26-2,88 (m, 1H), 2,36-1,56 (m, 4H). MS (ES $^+$): 479,3 (M+1), 501,3 (M+Na); MS (ES $^-$): 513,3 (M+Cl).

Схема 148



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (148b)

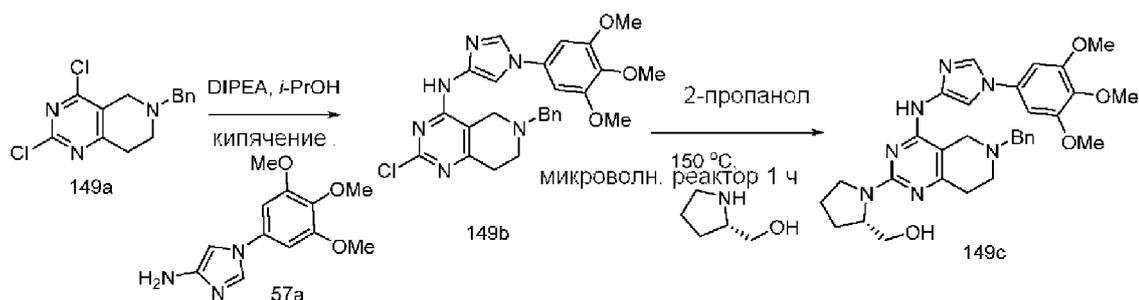
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлорфуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (148a)

Соединение 148a получали из 2,4-дихлорфуро[3,2-d]пиримидина (1a) (3 г, 15,87 ммоль) в 2-пропанол (30 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (1,57 мл, 15,87 ммоль), DIPEA (8,32 мл, 47,6 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (S)-(1-(2-хлорфуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (148a) (3,07 г, 76% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,22 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,58-4,19 (m, 1H), 4,03-3,74 (m, 1H), 3,58 (d, $J=27,4$ Гц, 3H), 1,98 (d, $J=27,9$ Гц, 4H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (148b)

Соединение 148b получали из (S)-(1-(2-хлорфуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (148a) (0,3 г, 1,18 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,34 г, 1,18 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP, 0,09 г, 0,14 ммоль), 2-метилпропан-2-олат натрия (0,34 г, 3,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,10 г, 0,11 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 30%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (148b) (80 мг, 14% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H), 8,81-8,66 (m, 1H), 8,37 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,96-7,82 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,20-3,42 (m, 13H), 2,26-1,86 (m, 4H); MS (ES $^+$): 467,3 (M+1), 489,3 (M+Na); MS (ES $^-$): 501,3 (M+Cl).

Схема 149



Получение (S)-(1-(6-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (149с)

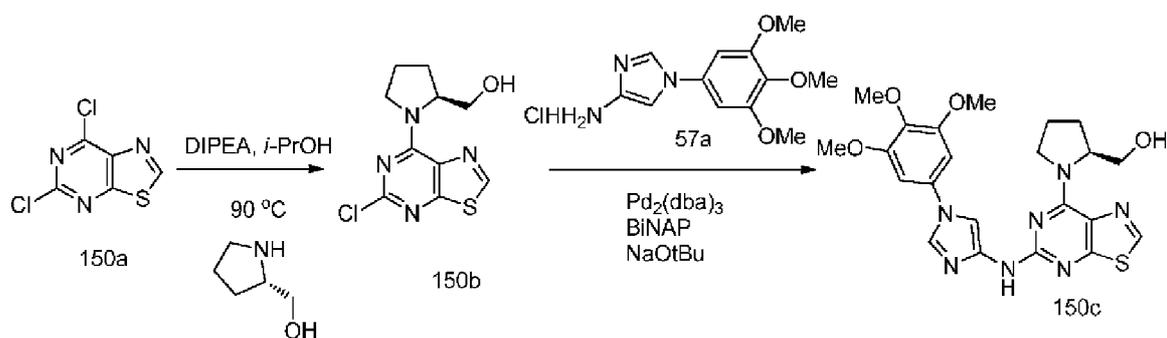
Стадия 1: Получение 6-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (149b)

Соединение 149b получали по методике, представленной на схеме 1, из 6-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (149a) (1 г, 3,4 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (2,38 мл, 13,6 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (1,17 г, 4,08 ммоль). Это давало 6-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин (149b) (320 мг, 19% выход) в виде темно-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,14 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,2$ Гц, 4H), 7,29 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,94-6,83 (m, 2H), 3,86 (d, $J=1,2$ Гц, 6H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,72 (s, 4H); MS (ES $^+$): 507,3 (M+1), (ES $^-$): 541,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(6-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (149с)

Соединение 149с получали из 6-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (149b) (120 мг, 0,24 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (72 мг, 0,71 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане (от 0 до 40%)], (S)-(1-(6-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (149с) (131 мг, 97% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,15 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51-7,09 (m, 5H), 6,90 (s, 2H), 5,31-4,80 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,13 (d, $J=19,8$ Гц, 1H), 3,86 (s, 7H), 3,79-3,51 (m, 8H), 3,45 (s, 2H), 2,64 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,03-1,75 (m, 4H); MS (ES $^+$): 572,4 (M+1), 594,4 (M+Na), (ES $^-$): 570,5 (M-1).

Схема 150



Получение (S)-1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (150c)

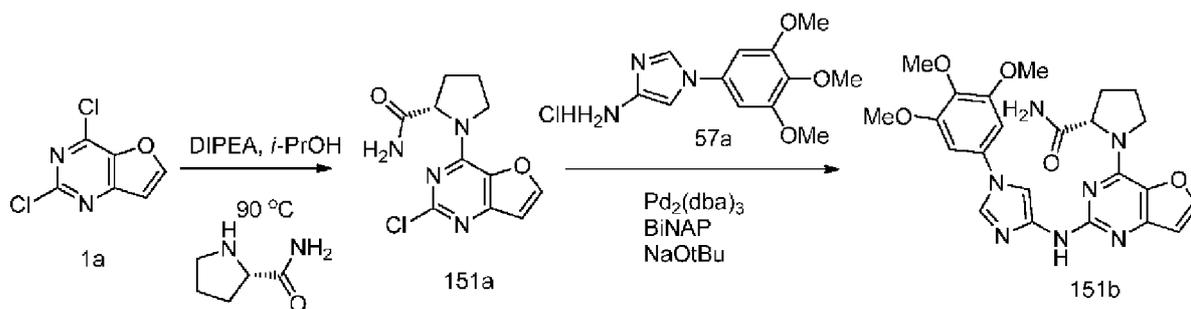
Стадия 1: Получение (S)-1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (150b)

Соединение 150b получали из 5,7-дихлортриазоло[5,4-d]пиримидин (150a) (500 мг, 15,87 ммоль; CAS # 13479-88-4) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,24 мл, 2,43 ммоль), DIPEA (1,27 мл, 7,28 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 30%] (S)-1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанол (150b) (0,33 г, 50% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,17 (d, J=13,2 Гц, 1H), 5,04 (q, J=5,5, 5,0 Гц, 1H), 4,85 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,40 (dt, J=10,4, 4,6 Гц, 1H), 4,23-3,96 (m, 1H), 3,75-3,49 (m, 2H), 2,20-1,83 (m, 4H). MS (ES⁺): 293,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение (S)-1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (150c)

Соединение 150c получали из (S)-1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (150b) (0,15 г, 0,55 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,19 г, 0,67 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BiNAP, 0,04 г, 0,07 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (0,16 г, 1,66 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,05 г, 0,06 ммоль) в безводном толуоле (7 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанол (150c) (0,03 г, 10% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,19-4,98 (m, 1H), 4,70-4,47 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 1H), 4,13-3,96 (m, 1H), 3,94-3,55 (m, 11H), 2,15-1,81 (m, 4H); MS (ES⁺): 484,3 (M+1); MS (ES⁻): 518,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 95,61%.

Схема 151



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (151b)

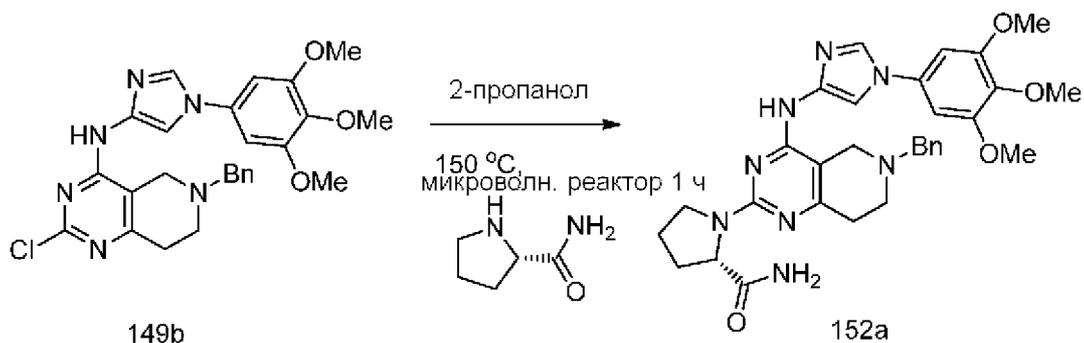
Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (151a)

Соединение 151a получали из 2,4-дихлорфуоро[3,2-d]пиримидина (1a) (800 мг, 4,23 ммоль) в 2-пропанол (16 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамид (482 мг, 4,23 ммоль), DIPEA (2,21 мл, 12,69 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (S)-1-(2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (151a) (600 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) (смесь поворотных изомеров) δ 8,33, 8,25 (2s, 1H), 7,58, 7,53 (2s, 1H), 7,13, 7,05 (2s, 1H), 6,96 (2s, 1H), 4,87, 4,52 (2d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,18-3,86 (m, 1H), 3,81-3,52 (m, 1H), 2,38-1,70 (m, 4H); MS (ES $^+$): 267,3 (M+1), (ES $^-$): 301,2, 303,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (151b)

Соединение 151b получали из (S)-1-(2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (151a) (0,3 г, 1,13 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (0,32 г, 1,13 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BiNAP, 100 мг, 0,11 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (0,32 г, 3,37 ммоль), Pd $_2$ (dba) $_3$ (100 мг, 0,11 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA 80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 30%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (151b) (60 мг, 10% выход) в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) (смесь двух поворотных изомеров) δ 10,94 и 10,78 (2s, 1H), 8,79 и 8,68 (2s, 1H), 8,43 и 8,33 (2d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,94 и 7,79 (2s, 1H), 7,60 и 7,26 (2s, 1H), 7,21 и 7,14 (2s, 2H), 7,10 и 7,09 (2s, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,09-5,01 и 4,80-4,68 (2m, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,92 и 3,88 (2s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,43-1,84 (m, 4H); MS (ES $^+$): 480,3 (M+1); MS (ES $^-$): 478,4 (M-1).

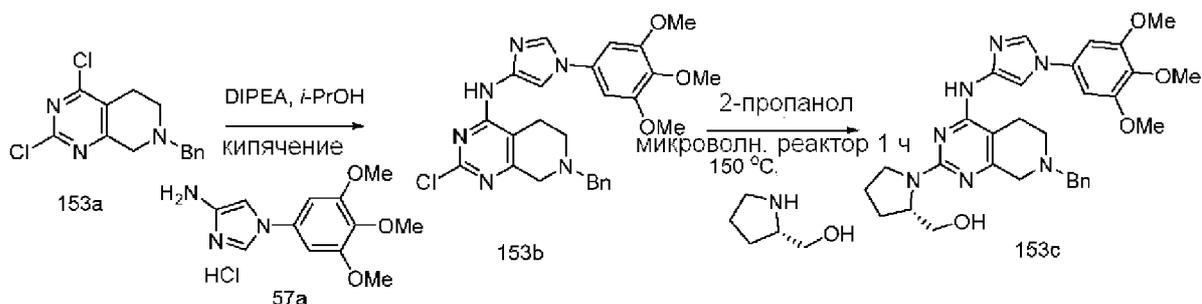
Схема 152



Получение (S)-1-(6-бензил-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (152a)

Соединение 152a получали из 6-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин (149b) (120 мг, 0,24 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (81 мг, 0,71 ммоль) в 2-пропанол (3 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане (от 0 до 40%)], (S)-1-(6-бензил-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (152a) (90 мг, 65% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,12 (s, 1H), 7,97-7,72 (m, 1H), 7,49-7,24 (m, 5H), 7,20-6,98 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 2H), 4,39 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,99-3,84 (m, 7H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,78-3,63 (m, 3H), 3,55-3,41 (m, 3H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 1H), 2,02-1,76 (m, 3H); MS (ES+): 585,4 (M+1), (ES-): 583,4 (M-1).

Схема 153



Получение (S)-1-(7-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (153c)

Стадия 1: Получение 7-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (153b)

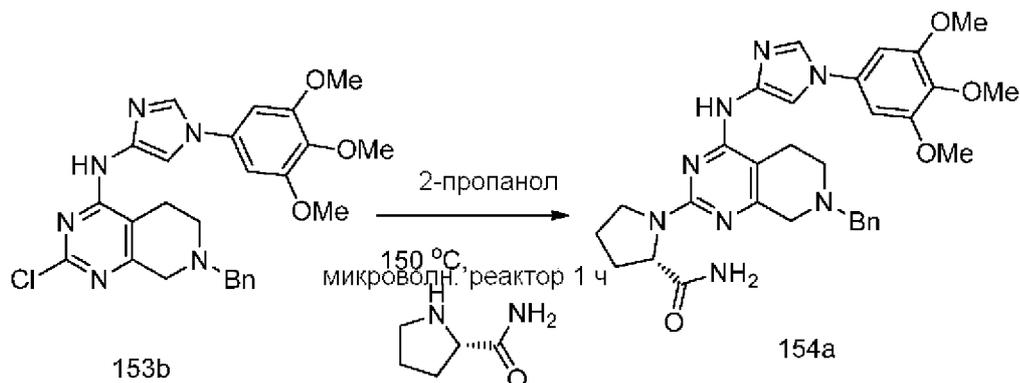
Соединение 153b получали по методике, представленной на схеме 1, из 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (153a) (1 г, 3,4 ммоль; CAS # 1059735-34-0) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (2,38 мл, 13,6 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (1,17 г, 4,08 ммоль). Это

давало 7-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (153b) (350 мг, 20% выход) в виде темно-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 8,15 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45-7,23 (m, 5H), 6,90 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H); MS (ES+): 507,3 (M+1), 529,3 (M+Na), (ES-): 541,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (153c)

Соединение 153c получали из 7-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (153b) (150 мг, 0,296 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (90 мг, 0,89 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане (от 0 до 40%)], (S)-1-(7-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (153c) (110 мг, 65% выход) в виде оранжевого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45-7,14 (m, 5H), 6,91 (s, 2H), 5,01 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,33-3,97 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,32 (d, $J=1,7$ Гц, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,69 (q, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,56 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,02-1,72 (m, 4H); MS (ES+) 572,4 (M+1), 594,5 (M+Na), (ES-): 570,4 (M-1), 606,6 (M+Cl).

Схема 154

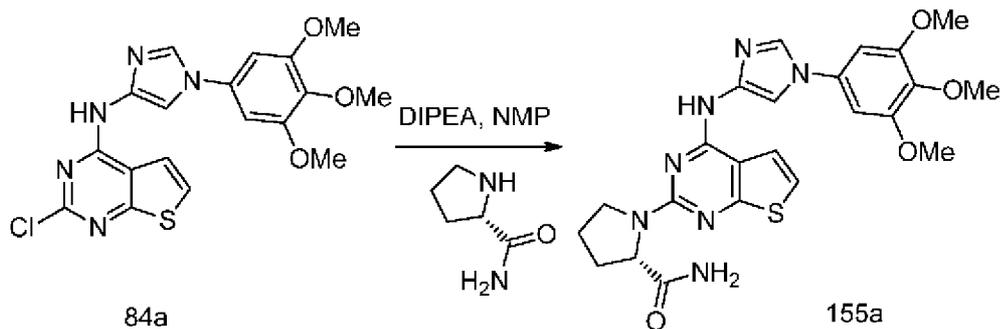


Получение (S)-1-(7-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (154a)

Соединение 154a получали из 7-бензил-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (153b) (150 мг, 0,3 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксиамида (101 мг, 0,89 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г), при элюировании с помощью DMA

80 в дихлорметане (от 0 до 40%]), (S)-1-(7-бензил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (154a) (100 мг, 58% выход) в виде оранжевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42-7,23 (m, 5H), 7,08 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,55-3,35 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,69 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,57 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,91 (d, $J=14,8$ Гц, 3H); MS (ES+): 585,4 (M+1), 607,4 (M+Na), (ES-): 583,4 (M-1).

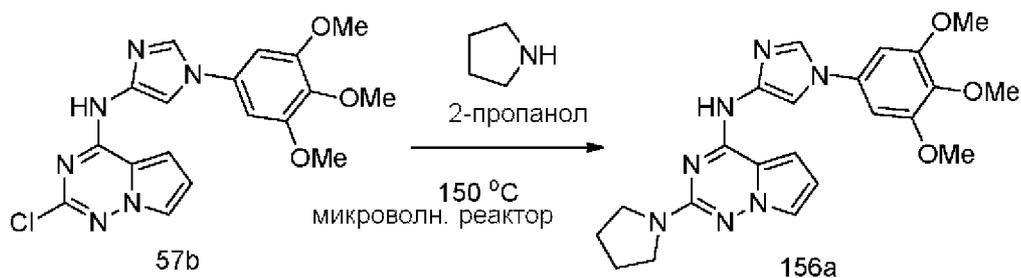
Схема 155



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (155a)

Соединение 155a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (84a) (800 мг, 1,91 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (2,18 г, 19,1 ммоль) и DIPEA (0,627 мл, 3,59 ммоль) в NMP (40 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% метанола в DCM) соединение (155a) (0,43 г, 44%) в виде почти белого твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] и получали (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (155a) (232 мг), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,29 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,62 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,94 (s, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,51 (m, 1H), 2,38-1,86 (m, 4H). MS (ES+): 496,3 (M+1); MS (ES-): 494,4 (M-1), 530,3 (M+Cl).

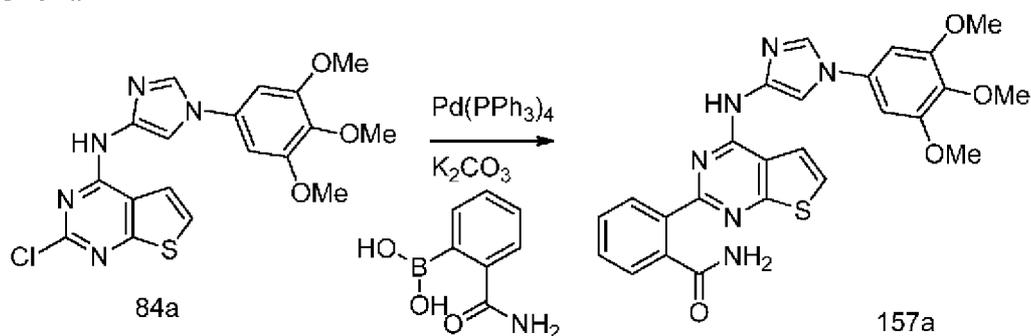
Схема 156



Получение 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (156a)

Соединение 156a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (150 мг, 0,37 ммоль), пирролидина (0,09 мл, 1,12 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане (от 0 до 30%)], 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (156a) (0,03 г, 19% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,39 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,39 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (d, $J=6,2$ Гц, 4H), 1,91 (q, $J=3,5$ Гц, 4H). MS (ES+): 436,4 (M+1).

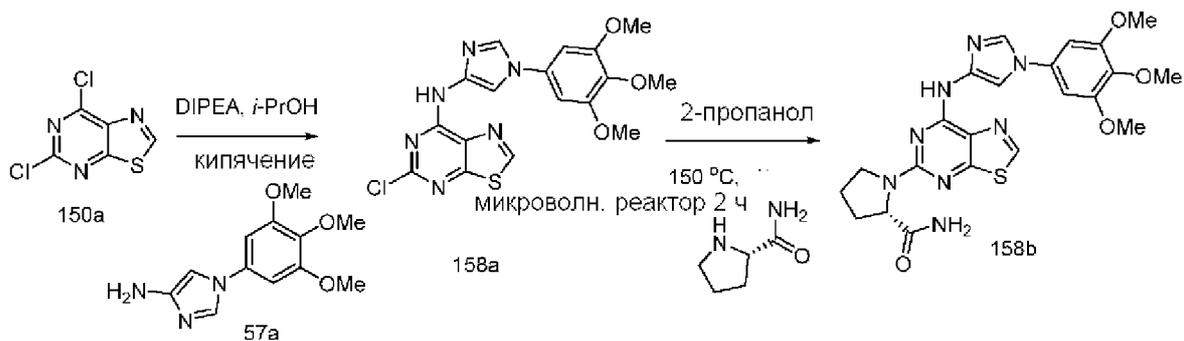
Схема 157



Получение 2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)бензамида (157a)

Соединение 157a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (84a) (150 мг, 0,36 ммоль) с использованием 2-карбамоилфенилбороновой кислоты (89 мг, 0,54 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (83 мг, 0,072 ммоль) и карбоната калия (99 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане и воде (10 мл, 4:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и фильтрования с последующей сушкой твердого вещества, 2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)бензамид (157a) (23 мг, 13% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,22 (d, $J=1,5$ Гц, 2H, способный обмениваться с D_2O), 8,10 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,57-7,40 (m, 4H), 7,33-7,18 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,68 (s, 3H); MS (ES+): 503,3 (M+1); 525,2 (M+Na); (ES-) 501,3 (M-1).

Схема 158



Получение (S)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (158b)

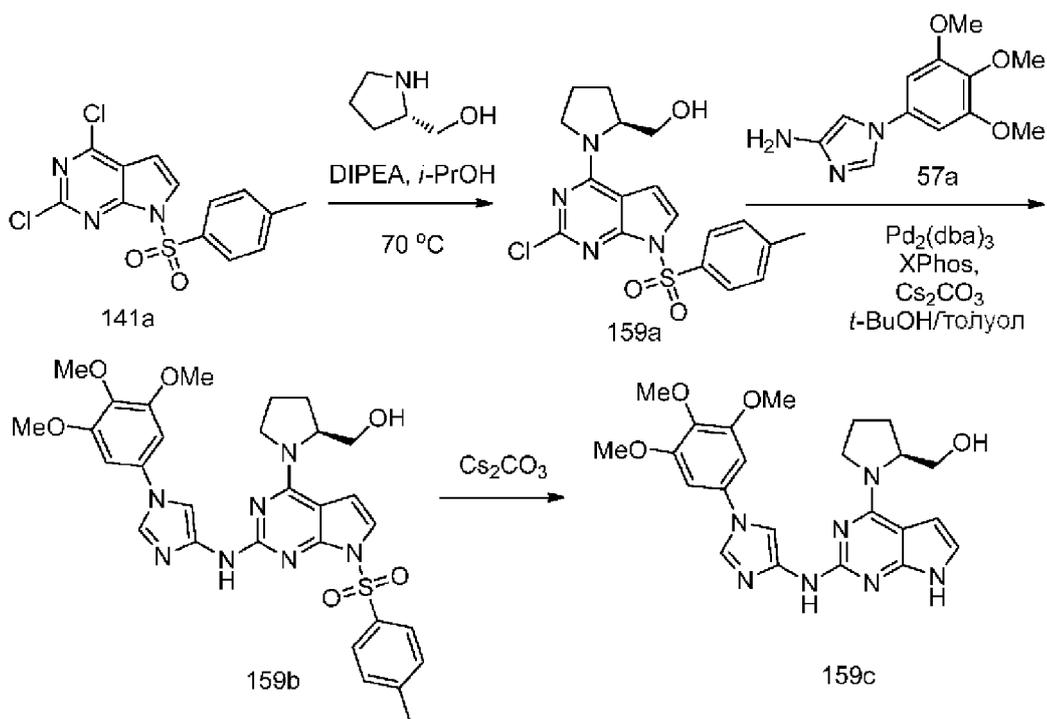
Стадия 1: Получение 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (158a)

Соединение 158a получали по методике, представленной на схеме 1, из 5,7-дихлортриазоло[5,4-d]пиримидина (150a) (0,3 г, 1,46 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,76 мл, 4,37 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (0,46 г, 1,6 ммоль, свободное основание). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании метанолом в DCM (от 0 до 30%)] 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (158a) (0,41 г, 67% выход) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES⁺): 441,2 и 443,2 (M+Na); MS (ES⁻): 417,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (158b)

Соединение 158b получали из 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (158a) (0,07 г, 0,16 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,05 г, 0,47 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (25 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане (от 0 до 30%)], (S)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (158b) (0,04 г, 52% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): (смесь двух поворотных изомеров) δ 9,79 и 9,26 (2s, 1H), 8,85 и 8,52 (2s, 1H), 8,18 и 8,09 (2s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46-6,79 (m, 4H), 4,56-4,37 и 4,36-4,29 (2m, 1H), 3,91 (s, 7H), 3,72 и 3,69 (2s, 3H), 3,62-3,48 (m, 1H), 2,37-1,83 (m, 4H). MS (ES⁺): 497,3 (M+1); MS (ES⁻): 531,3 (M+Cl).

Схема 159



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (159c)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (159a)

Соединение 159a получали из 2,4-дихлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (141a) (1 г, 2,92 ммоль) в 2-пропанол (10 мл), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,3 г, 2,92 ммоль), DIPEA (0,77 мл, 4,38 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (159a) (865 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,10-4,66 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,28 (s, 1H), 3,90-3,35 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,12-1,81 (m, 4H); MS (ES⁺) 407,3 (M+1); (ES⁻) 441,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (159b)

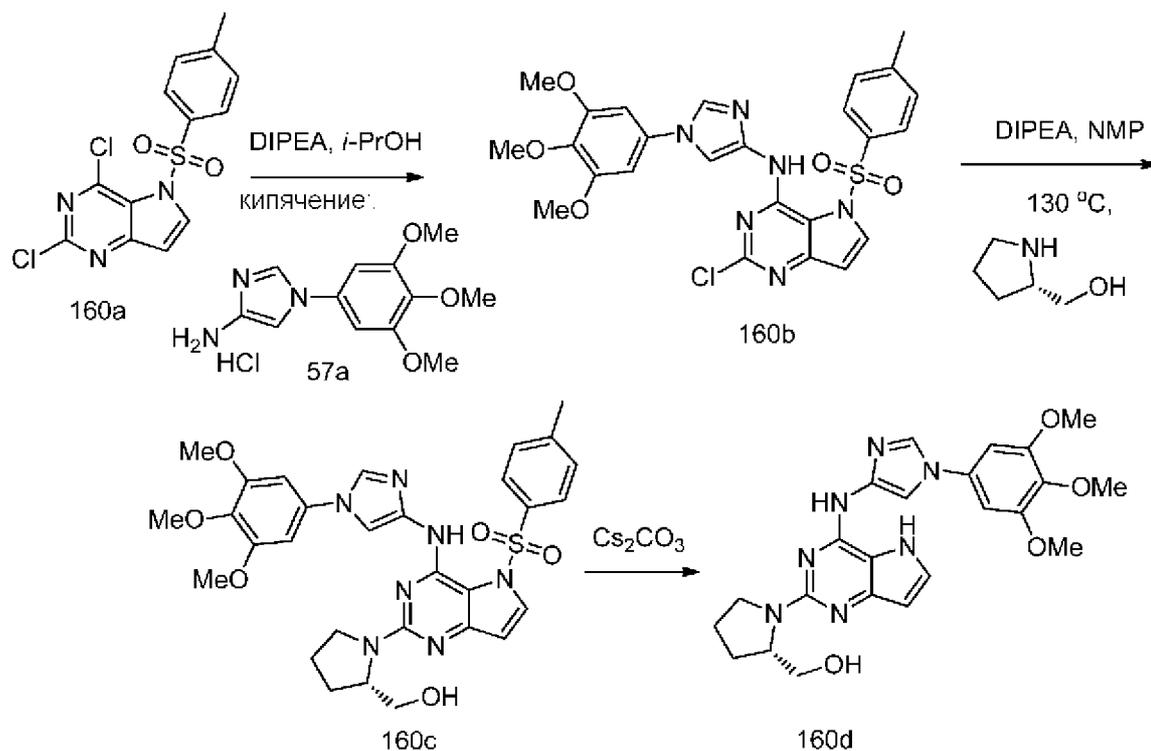
Соединение 159b получали из (S)-1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (159a) (620 мг, 1,52 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (1085 мг, 3,05, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 327 мг, 0,69 ммоль), карбоната цезия (1241 мг, 3,81 ммоль), Pd₂(dba)₃ (209 мг, 0,23 ммоль) в толуоле и *t*-BuOH (20 мл, 5:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%], [диоксид кремния (24 г),

при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-10%] (S)-(1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (159b) (198 мг, 21% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,68-8,24 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,25 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,72 (d, J=4,1 Гц, 1H), 5,04-4,55 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,56-4,15 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64-3,47 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 620,8 (M+1); 642,4 (M+Na); (ES-): 618,4 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (159c)

Соединение 159c получали из (S)-(1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (159b) (150 мг, 0,24 ммоль) и Cs₂CO₃ (237 мг, 0,73 ммоль) в смеси MeOH/THF (5 мл, 3:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%], затем с помощью препаративной ВЭЖХ [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%], (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (159c) (26 мг, 23% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,40 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,37 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,16-7,03 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,72-6,62 (m, 1H), 4,73-4,38 (m, 2H, способный обмениваться с D₂O), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,22-1,92 (m, 4H); MS (ES+): 466,3 (M+1), 488,4 (M+Na); (ES-): 464,4 (M-1), 500,3 (M+Cl).

Схема 160



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (160d)

Стадия 1: Получение 2-хлор-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (160b)

Соединение 160b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (160a) (3 г, 8,77 ммоль, получали по методике, описанной в публикации Su, Qibin et al; Journal of Medicinal Chemistry, 57(1), 144-158; 2014) в 2-пропанол (5 мл) с использованием DIPEA (4,59 мл, 26,3 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (57a) (4,17 г, 13,15 ммоль). Это давало после фильтрования 2-хлор-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (160b) (1,03 г, 21% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,26 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,98-6,90 (m, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); MS (ES⁺): 555,2 (M+1); 577,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение (S)-1-(5-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (160c)

Соединение 160c получали из 2-хлор-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амина (160b) (400 мг, 0,72 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (219 мг, 2,16 ммоль) и DIPEA (0,378 мл, 2,162 ммоль) в NMP (5 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(5-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (160c) (166 мг, 37% выход) в виде почти белого твердого

вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, $J=3,7$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,64 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,93-4,80 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,25 (s, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 5H), 3,34-3,21 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,05-1,79 (m, 4H); MS (ES⁺): 620,4 (M+1); 642,3 (M+Na); (ES⁻): 618,3 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (160d)

Соединение 160d получали из (S)-1-(5-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (160c) (120 мг, 0,19 ммоль) и Cs_2CO_3 (189 мг, 0,58 ммоль) в смеси MeOH/THF (5 мл, 3:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (160d) (38 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H, обмен с D_2O), 9,69 (s, 1H, обмен с D_2O), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,10 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,78-3,62 (m, 5H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 4H); MS (ES⁺): 466,4

Схема 161

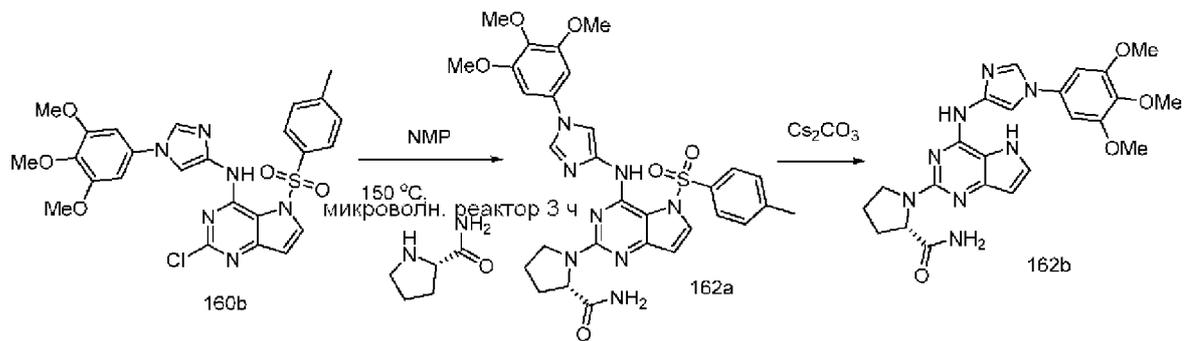


Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (161a)

Соединение 161a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (140b) (0,06 г, 0,15 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,05 г, 0,47 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 30%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (161a) (26 мг, 37% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): (смесь двух поворотных изомеров) δ 9,43 и 9,26 (2s, 1H), 8,47 и 8,46 (2s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 и 7,98 (2s, 1H), 7,83 и 7,80 (s, 1H), 7,71-7,59 (m, 1H), 7,37 и 7,28 (2s, 1H), 7,18-6,84 (m, 3H), 4,52 и 4,33 (2d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,94 и 3,89 (2s,

6H), 3,83-3,57 (m, 5H), 2,38-2,19 и 2,08-1,87 (2m, 4H); MS (ES+): 491,3 (M+1), MS (ES-): 525,3 (M+Cl).

Схема 162



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (162b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(5-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (162a)

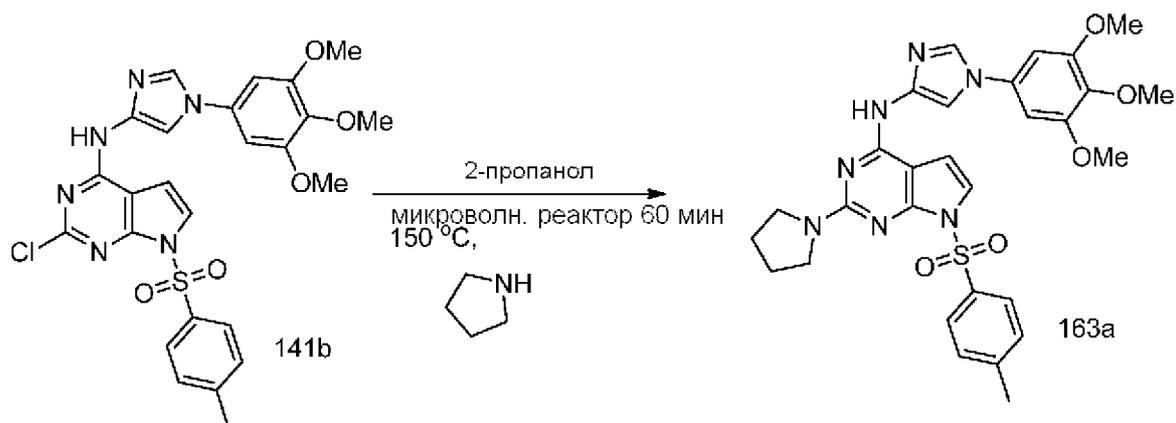
Соединение 162a получали из 2-хлор-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (160b) (327 мг, 0,59 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (269 мг, 2,36 ммоль) в NMP (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%]; [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%] (S)-1-(5-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (162a) (162 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,20 (s, 1H), 8,00-7,77 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,30-6,80 (m, 4H; 2H, способный обмениваться с D $_2$ O), 6,68 (s, 1H), 4,51-4,30 (m, 1H), 4,04-3,74 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 3H); MS (ES+): 633,2 (M+1); 655,2 (M+Na); (ES-): 631,5 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (162b)

Соединение 162b получали из (S)-1-(5-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (162a) (130 мг, 0,21 ммоль) и Cs $_2$ CO $_3$ (201 мг, 0,62 ммоль) в смеси MeOH/THF (5 мл, 3:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%], [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-60%] с последующим превращением свободного основания в соль с HCl с использованием 1 н. HCl (2 мл) в CH $_3$ CN, (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (162b) (30 мг, 31% выход),

соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,52 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 12,02 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 11,14 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,29 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,26-7,16 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,12 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,61 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,52 (brs, 2H, способный обмениваться с D_2O), 3,93 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 3H); MS (ES+): 479,4 (M+1), 501,3 (M+Na); (ES-): 513,3 (M+Cl).

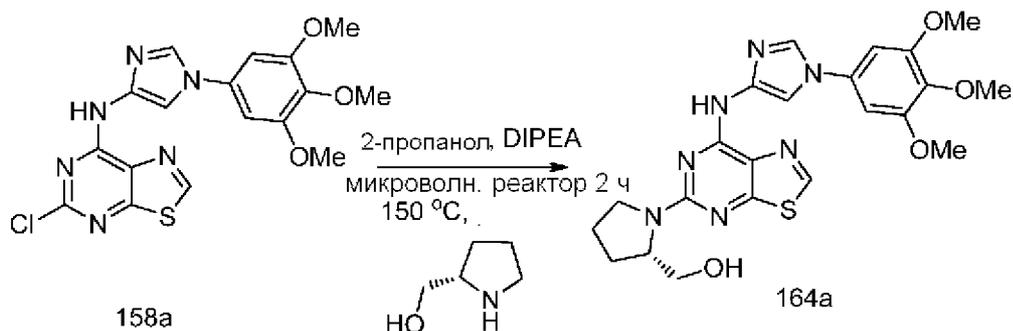
Схема 163



Получение 2-(пирролидин-1-ил)-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (163a)

Соединение 163a получали из 2-хлор-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (141b) (80 мг, 0,14 ммоль), пирролидина (62 мг, 0,87 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] 2-(пирролидин-1-ил)-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (163a) (65 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,18 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 3H), 7,43 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,75-3,50 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 4H); MS (ES+): 590,3 (M+1); 612,3 (M+Na); (ES-): 588,5 (M-1).

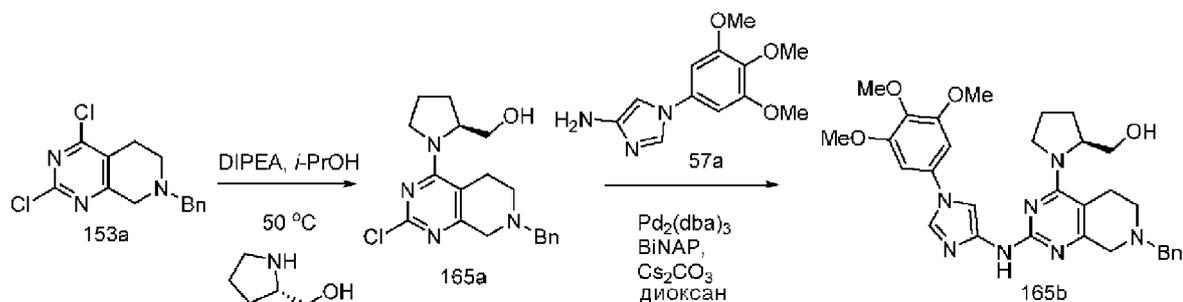
Схема 164



Получение (S)-(1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)метанола (164a)

Соединение 164a получали из 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (158a) (120 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,09 мл, 0,86 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%] (S)-(1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)метанол (164a) (31 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84-9,29 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10-7,78 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,08-4,61 (m, 1H), 4,46-4,05 (m, 1H), 4,01-3,22 (m, 13H), 2,11-1,78 (m, 4H); MS (ES⁺): 484,3 (M+1); MS (ES⁻): 482,3 (M-1); 518,2 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,37%.

Схема 165



Получение (S)-(1-(7-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (165b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (165a)

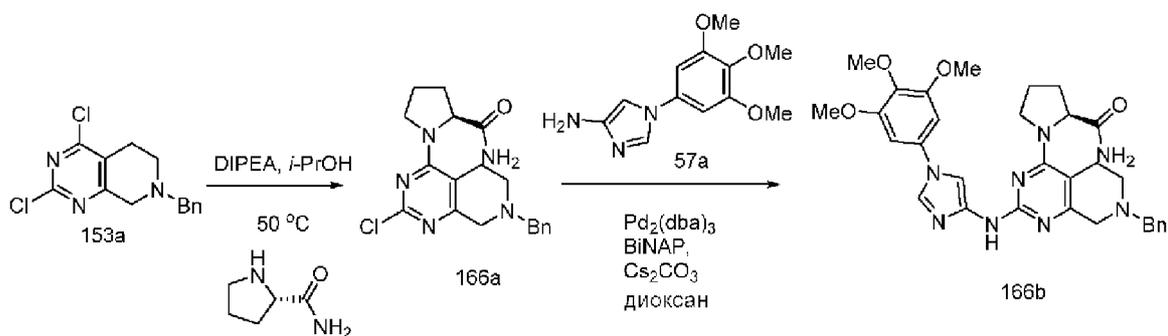
Соединение 165a получали из 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (153a) (1 г, 3,4 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл), (S)-пирролидин-2-илметанола (344 мг, 3,4 ммоль), DIPEA (0,89 мл, 5,1 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане] (S)-(1-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (165a) (1,13 г, 93% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,45-7,17 (m, 5H), 4,71 (t, J=5,9 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,40-4,23 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 4H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,43-3,26 (m, 1H), 3,21 (d, J=17,3 Гц, 1H), 3,03-2,78 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,81-1,69 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола

(165b)

Соединение 165b получали из (S)-1-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (165a) (300 мг, 0,84 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (313 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BiNAP, 104 мг, 0,167 ммоль), карбоната цезия (817 мг, 2,51 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (115 мг, 0,125 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(7-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (165b) (235 мг, 49% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,74-11,60 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,20 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,71 (s, 1H), 7,88-7,59 (m, 3H), 7,59-7,36 (m, 3H), 7,02 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,33-4,03 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,53-3,39 (m, 2H), 3,39-3,22 (m, 2H), 3,26-2,92 (m, 1H), 2,11-1,76 (m, 4H); MS (ES⁺): 572,4 (M+1), 594,3 (M+Na).

Схема 166



Получение (S)-1-(7-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (166b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (166a)

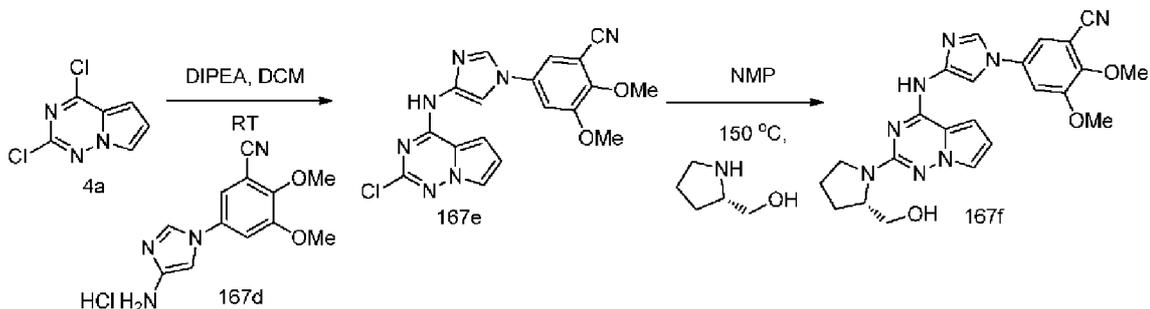
Соединение 166a получали из 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (153a) (1 г, 3,4 ммоль) в 2-пропанол (5 мл), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (388 мг, 3,4 ммоль), DIPEA (0,89 мл, 5,1 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане] (S)-1-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (166a) (1,1 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43-7,24 (m, 6H), 6,94 (s, 1H), 4,60-4,46 (m, 1H), 3,97-3,70

(m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,49-3,23 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 3H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (166b)

Соединение 166b получали из (S)-1-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (166a) (400 мг, 1,07 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (402 мг, 1,61, свободное основание), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BiNAP, 134 мг, 0,21 ммоль), карбоната цезия (1,05 г, 3,23 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (148 мг, 0,161 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(7-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (166b) (105 мг, 17% выход) светло-желтое твердое вещество; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,11 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,74 (dd, J=6,5, 2,9 Гц, 2H), 7,63-7,44 (m, 5H), 7,24 (s, 2H), 7,11 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,74-4,59 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,36-3,97 (m, 4H), 3,91 (s, 6H), 3,82-3,47 (m, 5H), 3,47-3,00 (m, 4H), 2,38-2,11 (m, 1H), 2,08-1,69 (m, 3H); свободное основание ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,42 (d, J=16,5 Гц, 1H), 3,16 (d, J=16,6 Гц, 1H), 2,87 (d, J=10,1 Гц, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,29-2,07 (m, 1H), 1,99-1,72 (m, 4H); MS (ES⁺): 585,4 (M+1), (ES⁻): 619,5 (M+Cl).

Схема 167



Получение (S)-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрила (167f)

Стадия 1: Получение 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрила (167e)

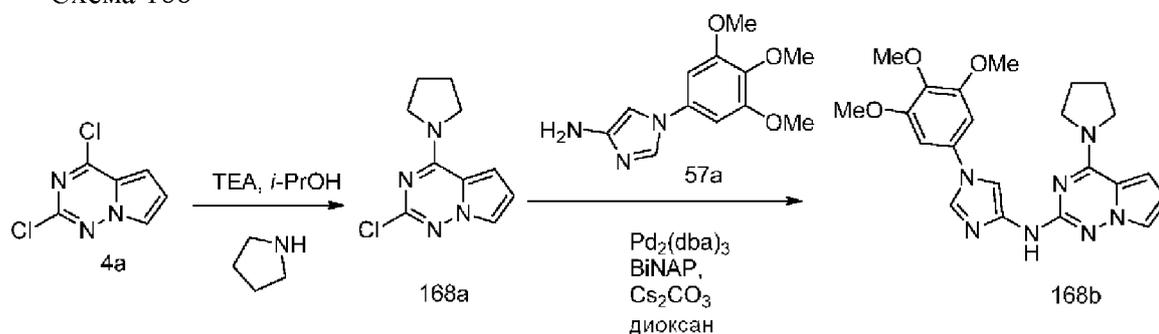
Соединение 167e получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (670 мг, 2,38 ммоль) в DCM (20 мл) с

использованием DIPEA (1,38 г, 10,72 ммоль) и 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрилгидрохлорида (167d) (1,0 г, 5,31 ммоль). Это давало после обработки 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрил (167e) (1,03 г, 21% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 9,22 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,35-7,34 (s, 1H), 6,79 (s, 1H) 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрила (167f)

Соединение 167f получали из 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрила (167e) (300 мг, 0,76 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (770 мг, 7,58 ммоль) в NMP (12 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании метанолом в этилацетате 0-10%] (S)-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрил (167f) (50 мг, 14% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=4,5, 2,5$ Гц, 1H), 4,64 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,55-3,38 (m, 3H), 2,08-1,74 (m, 4H).

Схема 168



Получение 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-амин (168b)

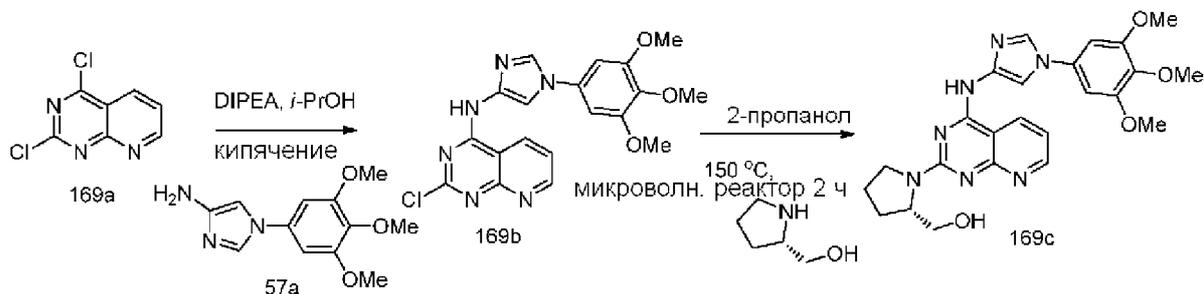
Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (168a)

Соединение 168a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (1,02 г, 5,44 ммоль) в 2-пропанол (30 мл), пирролидина (0,49 мл, 5,98 ммоль), TEA (1,52 мл, 10,87 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане] 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (168a) (550 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (dd, $J=2,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=4,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=4,6, 2,7$ Гц, 1H), 3,93 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,64 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,05 (p, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,90 (p, $J=6,8$ Гц, 2H).

Стадия 2: Получение 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-амин (168b)

Соединение 168b получали из 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (168a) (0,5 г, 2,25 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (840 мг, 3,37, свободное основание), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP, 280 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (2195 мг, 6,74 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (308 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 30%], [диоксид кремния (25 г), при элюировании с помощью (9:1) этилацетат/метанол в гексане от 0 до 100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-амин (168b) (21 мг, 2% выход) в виде белого твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,75 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=4,5, 2,5 Гц, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,83-3,71 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 4H); MS (ES+): 436,3 (M+1), 458,3 (M+Na).

Схема 169



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (169c)

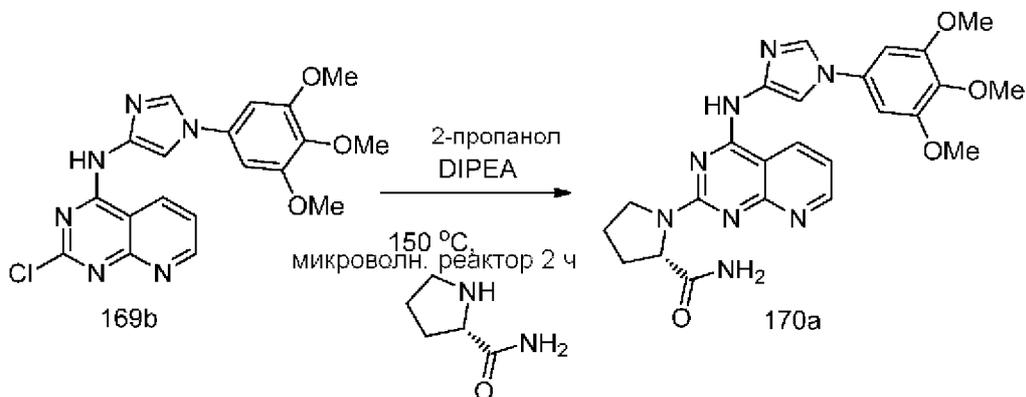
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (169b)

Соединение 169b получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидина (169a) (0,5 г, 2,5 ммоль; CAS # 126728-20-9) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием DIPEA (1,31 мл, 7,5 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,86 г, 3,0 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании метанолом в DCM (от 0 до 30%)] 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (169b) (0,7 г, 68% выход) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES+): 435,7 (M+Na); MS (ES-): 411,3 и 413,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (169c)

Соединение 169с получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (169b) (0,15 г, 0,36 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,11 мл, 1,09 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (25 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане (от 0 до 30%)], (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (169с) (06 мг, 35% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): (в виде смеси двух поворотных изомеров) $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,70 и 10,49 (s, 1H), 8,88 и 8,86 (2d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71-8,63 (m, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,13 и 8,04 (2s, 1H), 7,16-7,02 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,72-5,59 и 5,01-4,88 (2m, 1H), 4,54-4,40 и 4,33-4,17 (2m, 1H), 3,99-3,35 (m, 13H), 2,14-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 478,3 (M+1); MS (ES-): 512,3 (M+Cl).

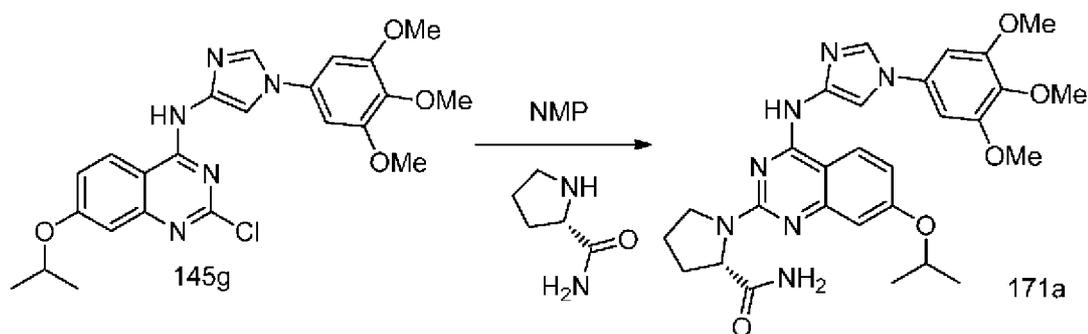
Схема 170



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (170a)

Соединение 170a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (169b) (0,15 г, 0,36 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (124 мг, 1,09 ммоль), DIPEA (0,19 мл, 1,09 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане (от 0 до 30%)], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель, C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (170a) (31 мг, 17% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 9,60-9,20 (m, 1H), 9,01-7,93 (m, 2H), 7,63-7,45 (m, 2H), 7,30-7,11 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 4,82-4,68 (m, 1H), 4,12-3,81 (m, 7H), 3,79-3,64 (m, 4H), 2,40-1,88 (m, 4H); MS (ES+): 491,3 (M+1), 513,3 (M+Na); MS (ES-): 489,4 (M-1), 525,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,96%.

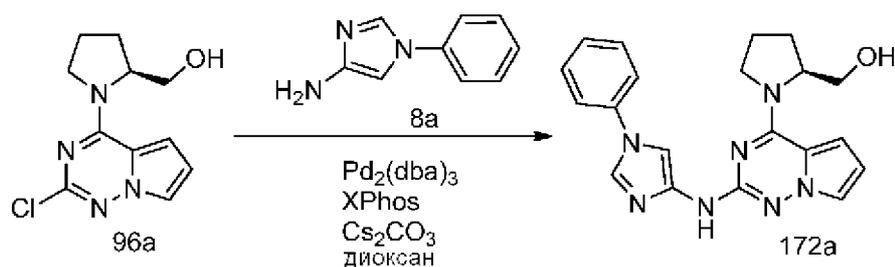
Схема 171



Получение (S)-1-(7-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (171a)

Соединение 171a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (145g) (300 мг, 0,63 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,65 г, 5,75 ммоль) в NMP (10 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-4% метанола в DCM) соединение (171a) (0,28 г, 77%) в виде почти белого твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] и получали (S)-1-(7-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (171a) (34 мг), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12,31 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,66 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,08-6,94 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 7H), 3,69 (s, 4H), 2,38-1,94 (m, 4H), 1,37 (d, $J=5,9$ Гц, 6H); MS (ES $^+$): 548,4 (M+1); MS (ES $^-$): 582,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,90%.

Схема 172

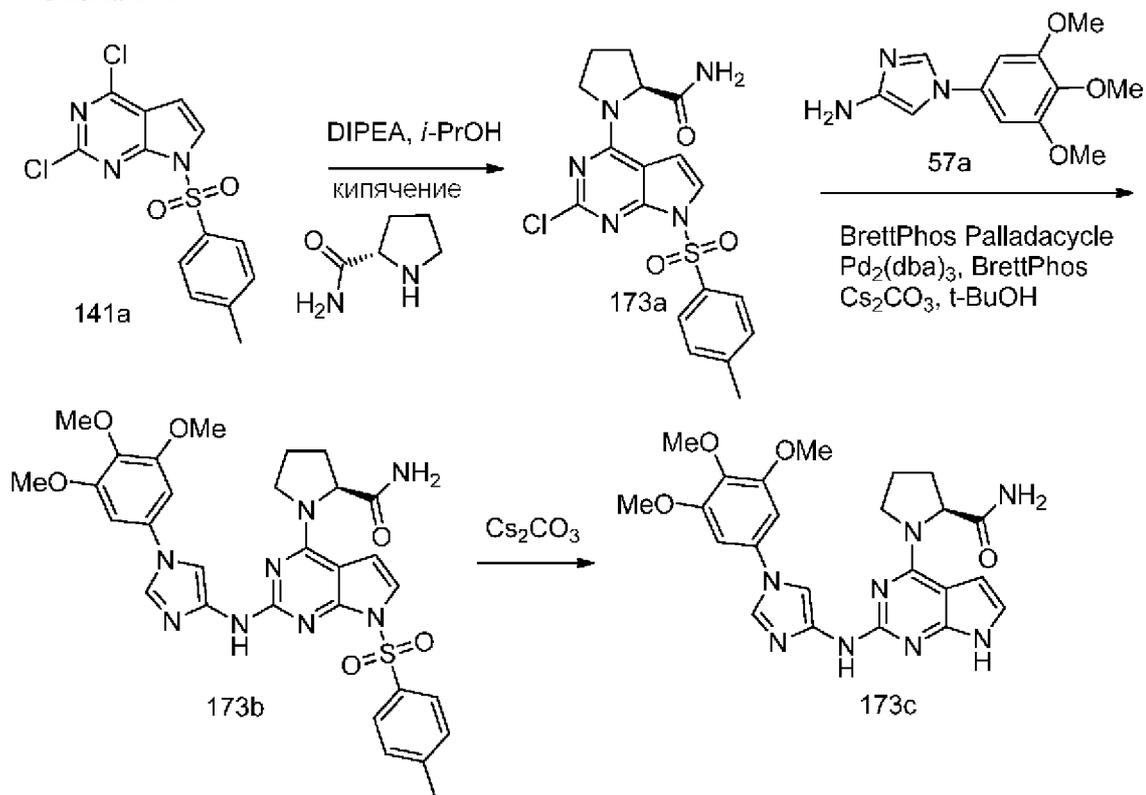


Получение (S)-1-(2-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (172a)

Соединение 172a получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (0,91 г, 3,6 ммоль), 1-фенил-1H-имидазол-4-амин (8a) (860 мг, 5,40, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,77 г, 1,62 ммоль), карбоната цезия (3,52 г, 10,8 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (490 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[диоксид кремния (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(2-((1-фенил-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (172a) (370 мг, 27% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68-7,49 (m, 5H), 6,85 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,59-4,33 (m, 1H), 4,09-3,34 (m, 4H), 2,26-1,65 (m, 4H); MS (ES+): 376,3 (M+1), 398,3 (M+Na).

Схема 173



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (173c)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (173a)

Соединение 173a получали из 2,4-дихлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (141a) (1,54 г, 4,5 ммоль) в 2-пропанол (10 мл), (S)-пирролидин-2-карбоксамида (0,51 г, 4,50 ммоль), DIPEA (1,18 мл, 6,75 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (173a) (600 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES-): 418,4 (M-1), 454,2, 456,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (173b)

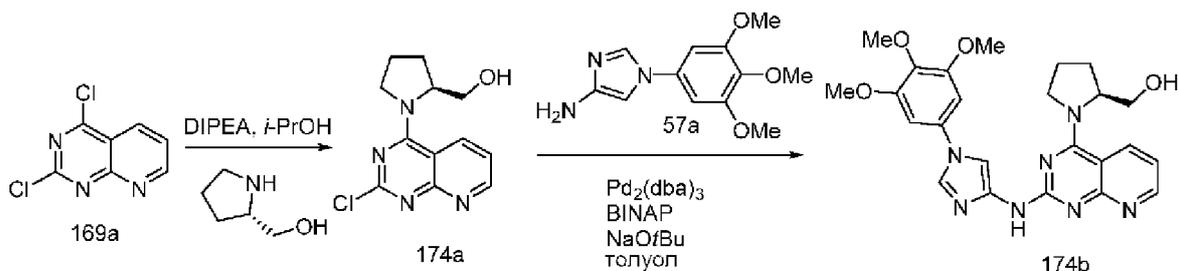
Соединение 173b получали из (S)-1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-

4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (173a) (500 мг, 1,19 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (848 мг, 2,38, свободное основание), Pd₂(dba)₃ (109 мг, 0,12 ммоль), BrettPhos (63,9 мг, 0,12 ммоль), BrettPhos Palladacycle (64,8 мг, 0,071 ммоль) и Cs₂CO₃ (776 мг, 2,38 ммоль) в t-BuOH (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%]; [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH(9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] (S)-1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (173b) (420 мг, 56% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,65-8,34 (m, 1H), 8,34-8,17 (m, 1H), 8,14-7,88 (m, 2H), 7,36 (d, J=8,1 Гц, 3H, 1H способен обмениваться с D₂O), 7,26 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,15-6,91 (m, 3H, 1H способен обмениваться с D₂O), 6,84-6,68 (m, 1H), 4,72-4,51 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,70-3,62 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,12-1,87 (m, 4H); MS (ES⁺): 633,3 (M+1), 655,3 (M+Na).

Стадия 3: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (173c)

Соединение 173c получали из (S)-1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (173b) (220 мг, 0,35 ммоль) в смеси MeOH/THF (5 мл, 1:1) с использованием Cs₂CO₃ (340 мг, 1,04 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%], [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-60%], свободное основание соединения 173c. Свободное основание перемешивали в течение 30 мин в CH₃CN в присутствии HCl (1 н., 2 мл) и получали после лиофилизации (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (173c) (39 мг, 23% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,75 и 10,33 (2s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,57 (s, 1H), 7,89-7,73 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,48 и 7,34 (2 bs, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,21-6,94 (m, 4H, частично способный обмениваться с D₂O), 6,70 и 6,49 (2 bs, 1H), 4,92-4,72 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,91 (s, 7H), 3,70 (s, 3H), 2,37-2,18 (m, 1H), 2,14-1,92 (m, 3H); MS (ES⁺): 479,4 (M+1), 501,3 (M+Na); (ES⁻): 513,4 (M+Cl).

Схема 174



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (174b)

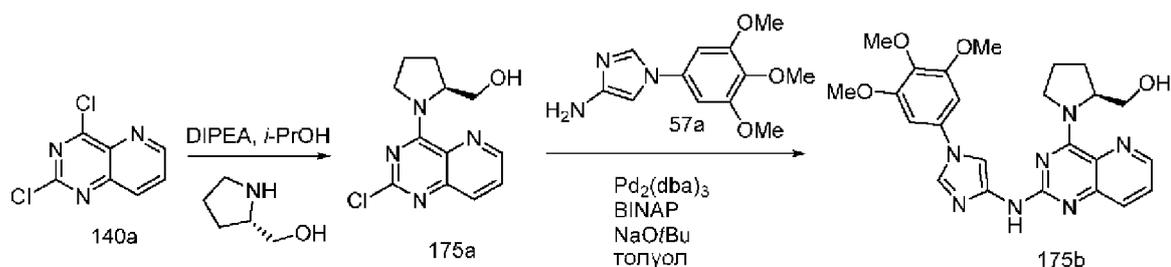
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (174a)

Соединение 174a получали из 2,4-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидина (169a) (0,5 г, 2,5 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,25 мл, 2,5 ммоль) и DIPEA (1,31 мл, 7,5 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в дихлорметане] (S)-(1-(2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (174a) (0,46 г, 70% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 265,3 (M+1), 287,2 (M+Na); MS (ES-): 263,2 (M-1), 299,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (174b)

Соединение 174b получали из (S)-(1-(2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (174a) (0,25 г, 0,94 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (280 мг, 1,13, свободное основание), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP, 0,071 г, 0,113 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,27 г, 2,83 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (90 мг, 0,09 ммоль) в толуоле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (174b) (31 мг, 7% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,1, 4,5 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,17-4,88 (m, 1H), 4,88-4,66 (m, 1H), 4,17-3,55 (m, 13H), 2,21-1,84 (m, 4H); MS (ES+): 478,3 (M+1), 500,3 (M+Na). Чистота по данным HPLC: 96,94%.

Схема 175



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (175b)

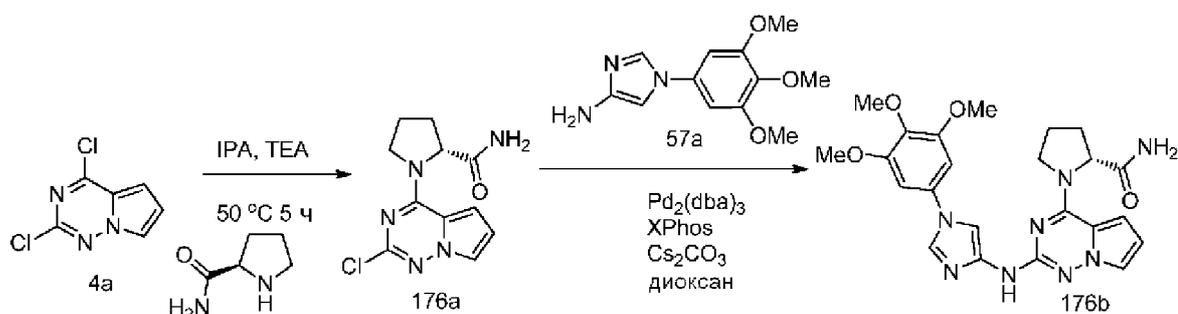
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (175a)

Соединение 175a получали из 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (140a) (0,3 г, 1,50 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,15 мл, 1,50 ммоль) и DIPEA (0,79 мл, 4,50 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в дихлорметане 0-30%] (S)-(1-(2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (175a) (0,21 г, 53% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 265,3 (M+1), 287,2 (M+Na); MS (ES⁻): 263,3 и 265,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (175b)

Соединение 175b получали из (S)-(1-(2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (175a) (0,2 г, 0,76 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (280 мг, 1,13, свободное основание), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP, 0,06 г, 0,09 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,22 г, 2,27 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (70 мг, 0,08 ммоль) в толуоле (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (175b) (33 мг, 9% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,77-8,68 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,63-4,46 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 1H), 4,18-3,99 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,75-3,59 (m, 4H), 2,34-1,84 (m, 4H); MS (ES⁺): 478,3 (M+1), 500,3 (M+Na); MS (ES⁻): 512,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,16%.

Схема 176



Получение (R)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (176b)

Стадия 1: Получение (R)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (176a)

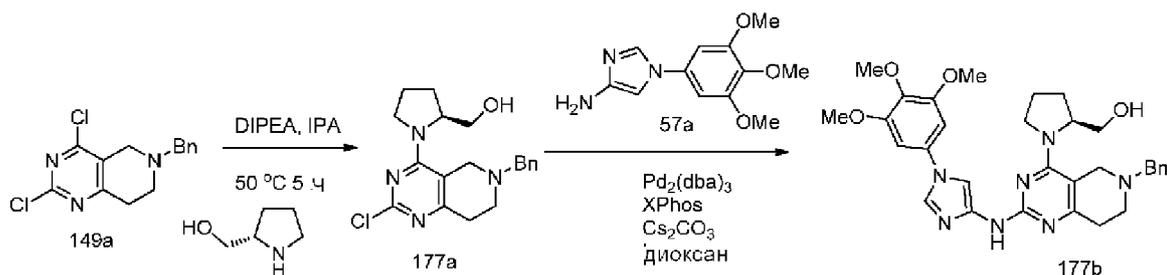
Соединение 176a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (3 г, 15,96 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-карбоксамид (2,0 г, 17,55 ммоль) и TEA (4,45 мл, 31,9 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (80 г), при элюировании смесью 9:1 этилацетата и метанола в гексанах] (R)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (176a) (3,85 г, 91% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83-7,62 (m, 1H), 7,41 (d, $J=70,7$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=4,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=19,1, 3,6$ Гц, 1H), 6,70-6,57 (m, 1H), 5,01-4,51 (m, 1H), 4,22-3,56 (m, 2H), 2,43-1,72 (m, 4H).

Стадия 2: Получение (R)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (176b)

Соединение 176b получали из (R)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (176a) (0,5 г, 1,88 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (700 мг, 2,82 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,40 г, 0,84 ммоль), карбоната цезия (1,83 г, 5,65 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (250 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C18, 150 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (176b) (394 мг, 43,8% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,66-9,46, 9,46-9,27 (2m, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,90, 7,85 (2s, 1H), 7,78-7,67, 7,67-7,57 (2m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,08 (m, 2H), 7,08-6,85 (m, 1H), 6,75-6,46 (m, 1H), 4,95-4,82, 4,75-4,59 (2m, 1H), 4,33-4,05 (m, 1H), 4,01-3,75 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 2,30-1,81 (m, 4H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ 9,11 (s, 1H), 7,72-7,55, 7,87-7,72 (2m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,91 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,73-6,50 (m, 2H), 4,74-4,61, 4,94-4,88 (2m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 2,32-1,91 (m,

4H); MS (ES+): 479,4 (M+1), 501,4 (M+Na), (ES-): 513,4 (M+Cl).

Схема 177



Получение (S)-(1-(6-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (177b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (177a)

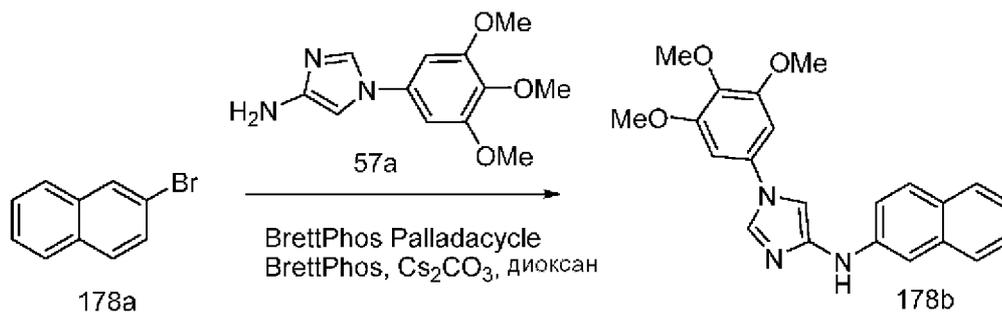
Соединение 177a получали из 6-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (149a) (0,5 г, 1,7 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (172 мг, 1,7 ммоль) и DIPEA (0,45 мл, 2,55 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе (от 0 до 50%)] (S)-(1-(6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (177a) (511 мг, 84% выход) в виде масла; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40-7,18 (m, 5H), 4,79-4,63 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,37-4,18 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 2H), 3,65-3,49 (m, 4H), 3,52-3,34 (m, 2H), 2,89-2,72 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,47-2,32 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,78-1,63 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(6-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (177b)

Соединение 177b получали из (S)-(1-(6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (177a) (0,33 г, 0,91 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (340 мг, 1,36 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 195 мг, 0,41 ммоль), карбоната цезия (890 мг, 2,73 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (125 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (80 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(6-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (177b) (140 мг, 27% выход), соль с HCl в виде желтого

твёрдого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,50-11,73 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,61-10,07 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,58-8,26 (m, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,55-7,42 (m, 3H), 6,98 (s, 2H), 4,67-4,30 (m, 7H), 3,87 (s, 6H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,38 (m, 2H), 3,37-2,95 (m, 2H), 2,10-1,75 (m, 4H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ 8,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 4,65-4,36 (m, 7H), 3,87 (s, 6H), 3,70-3,68 (m, 4H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,57-3,40 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,14-1,79 (m, 4H); MS (ES⁺): 572,4(M+1), 595,5(M+Na), (ES⁻): 606,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,17%.

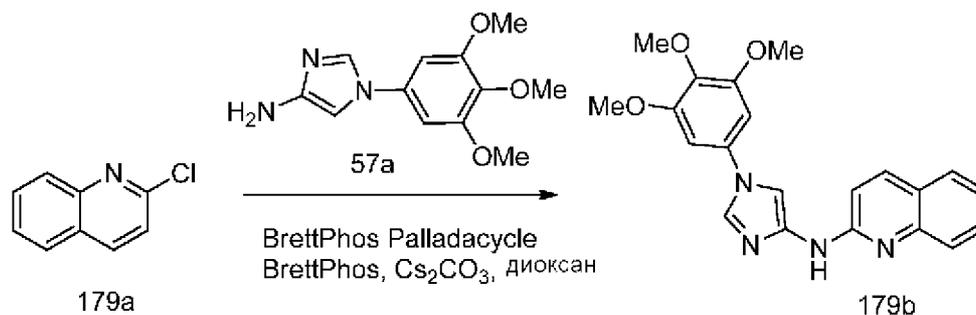
Схема 178



Получение N-(нафталин-2-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (178b)

К раствору 2-бромнафталина (178a) (100 мг, 0,48 ммоль, во флаконе объемом 40 мл) в диоксане (5 мл) добавляли 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (181 мг, 0,72 ммоль, свободное основание), BrettPhos Palladacycle (22 мг, 0,024 ммоль), BrettPhos (23 мг, 0,048 ммоль) и Cs_2CO_3 (393 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь полностью дегазировали аргоном и нагревали при 95°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (120 мл), фильтровали для удаления неорганических твердых веществ. Фильтрат промывали водой, рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM 0-60%] и получали соединение 178b в виде свободного основания. Свободное основание перемешивали в течение 30 мин в CH_3CN в присутствии HCl (1 н., 2 мл) и получали после лиофилизации N-(нафталин-2-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (178b) (26 мг, 14% выход), соль с HCl в виде почти белого твёрдого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,99 (brs, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,02 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,87-7,70 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,72 (s, 3H); MS (ES⁺) 376,3 (M+1); (ES⁻) 410,3 (M+Cl).

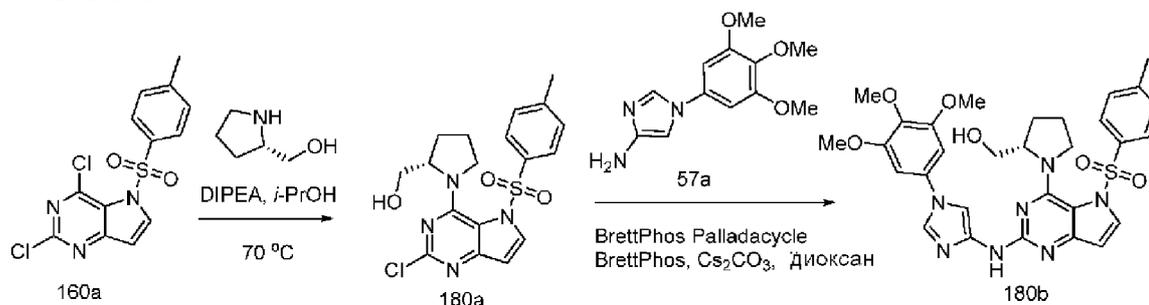
Схема 179



Получение N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-2-амина (179b)

Соединение 179b получали из 2-хлорхинолина (179a) (75 мг, 0,46 ммоль) в диоксане (5 мл), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (171 мг, 0,69 ммоль), BrettPhos Palladacycle (21 мг, 0,023 ммоль), BrettPhos (25 мг, 0,046 ммоль) и Cs₂CO₃ (299 мг, 0,92 ммоль) по методике, описанной на схеме 178. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хинолин-2-амин (179b) (138 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,21-8,15 (m, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,98 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,62-7,51 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES⁺): 377,3 (M+1); 399,3 (M+Na); (ES⁻): 375,3 (M-1).

Схема 180



Получение (S)-1-(5-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (180b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (180a)

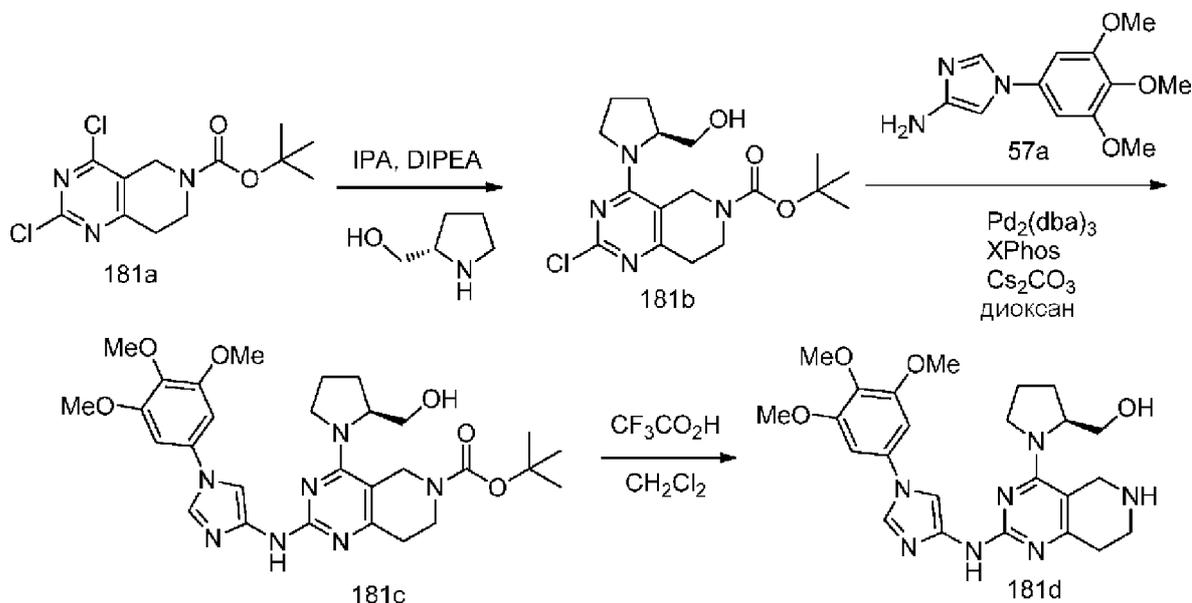
Соединение 180a получали из 2,4-дихлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (160a) (1,23 г, 3,59 ммоль) в IPA (15 мл), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,36 г, 3,59 ммоль), DIPEA (0,94 мл, 5,39 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(2-хлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (180a) (1,21 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆)

δ 7,88 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 6,67 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,80 (t, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,61-4,45 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11-1,84 (m, 3H), 1,82-1,66 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(5-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (180b)

Соединение 180b получали из (S)-1-(2-хлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (180a) (350 мг, 0,86 ммоль) в диоксане (15 мл), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (322 мг, 1,29 ммоль), BrettPhos Palladacycle (39 мг, 0,043 ммоль), BrettPhos (46 мг, 0,086 ммоль) и Cs_2CO_3 (561 мг, 1,72 ммоль) по методике, описанной на схеме 178. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-60%], [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] соединение 180b в виде свободного основания. Свободное основание превращали в соль с HCl с использованием 1 н. HCl (2 мл) в ацетонитриле и получали (S)-1-(5-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (180b) (75 мг, 14% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,32-12,00 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,83-10,49 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,52 (s, 1H), 8,05-7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,09-6,96 (m, 3H), 4,84-4,57 (m, 1H), 4,28-4,08 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 8H), 3,72-3,62 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,13-1,91 (m, 4H); MS (ES+): 620,3 (M+1); (ES-): 618,4 (M-1).

Схема 181



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (181d)

Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (181b)

Соединение 181b получали из трет-бутил-2,4-дихлор-7,8-дигидропиридо[4,3-

d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (181a) (2,0 г, 6,58 ммоль, CAS # 635698-56-5) в 2-пропаноле (20 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,67 г, 6,58 ммоль) и DIPEA (1,72 мл, 9,86 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе (от 0 до 50%)] (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат (181b) (511 мг, 84% выход) в виде масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,79-4,71 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,56 (m, 2H), 4,31 (dd, $J=6,3, 3,9$ Гц, 1H), 3,83-3,55 (m, 2H), 3,57-3,28 (m, 4H), 2,67 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,04-1,85 (m, 3H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (181c)

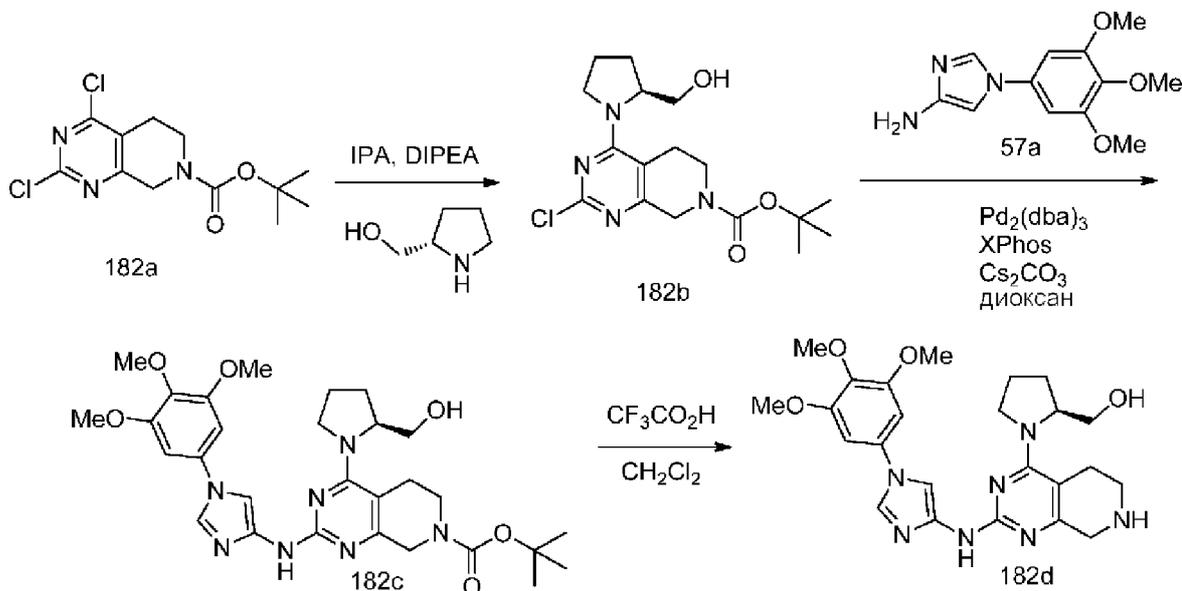
Соединение 181c получали из (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (181b) (0,5 г, 1,36 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (422 мг, 1,69 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,29 г, 0,61 ммоль), карбоната цезия (1,33 г, 4,07 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (186 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (80 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат (181c) (350 мг, 44% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 - D_2O) δ 8,33 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 7,74-7,56 (m, 1H), 6,94 (d, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,80-4,44 (m, 3H), 3,93-3,84 (m, 8H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,22 (m, 2H), 2,89-2,71 (m, 2H), 2,21-1,79 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+) 582,4 (M+1), 604,3 (M+Na), (ES-) 616,5 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 90,07%.

Стадия 3: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (181d)

Соединение 181d получали гидролизом Вос-(S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (181c) (260 мг, 0,45 ммоль) в DCM с использованием трифторуксусной кислоты (0,69 мл, 8,94 ммоль). Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо [4,3-

d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (181d) (95 мг, 44% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,48-9,44 (m, 3H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,41 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,97 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 4,74-4,47 (m, 2H), 4,47-4,22 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,69-3,54 (m, 4H), 3,55-3,36 (m, 2H), 3,36-3,16 (m, 1H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,14-1,71 (m, 4H); MS (ES $^+$): 482,4 (M+1), 504,3 (M+Na), (ES $^-$): 516,3 (M+Cl).

Схема 182



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d)

Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (182b)

Соединение 182b получали из трет-бутил-2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (182a) (2,0 г, 6,58 ммоль, CAS # 916420-27-4) в 2-пропаноле (20 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,67 г, 6,58 ммоль) и DIPEA (1,72 мл, 9,86 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе (от 0 до 50%)] (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (182b) (1,85 г, 76% выход) в виде масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,77-4,62 (m, 1H), 4,47 (d, $J=18,7$ Гц, 1H), 4,39-4,26 (m, 1H), 4,23-4,01 (m, 1H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,76-3,55 (m, 2H), 3,54-3,34 (m, 1H), 3,12-2,79 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,81-1,63 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (182c)

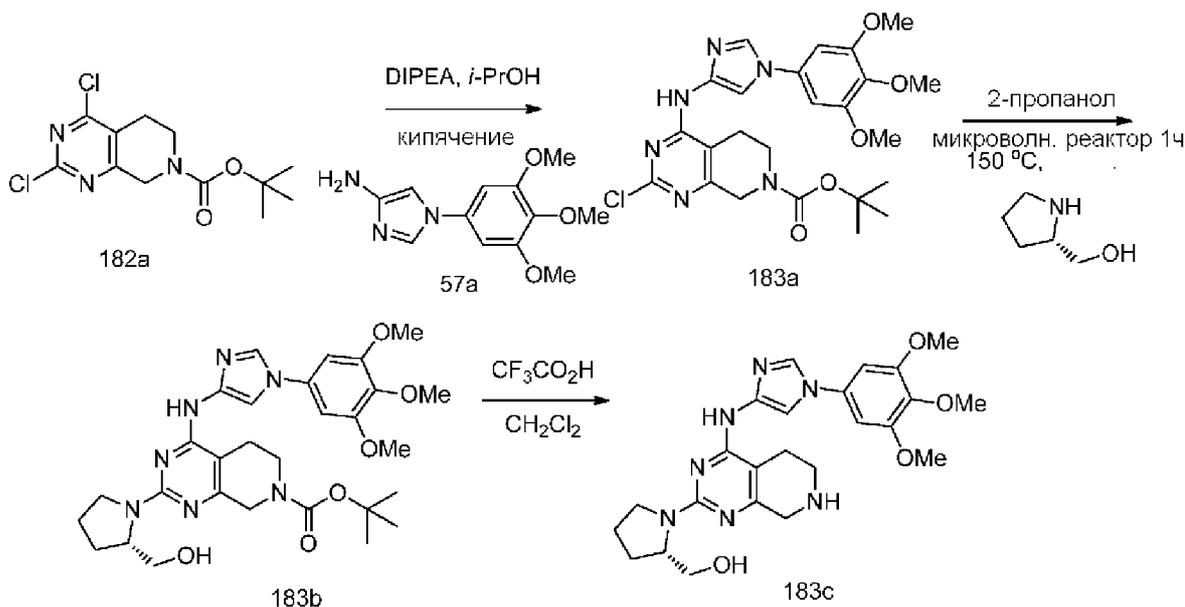
Соединение 182c получали из (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-

карбоксилата (182b) (0,5 г, 1,36 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (422 мг, 1,69 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 290 мг, 0,61 ммоль), карбоната цезия (1,33 г, 4,07 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (186 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (182c) (320 мг, 41% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆-D₂O) δ 8,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,01-3,67 (m, 12H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,32-3,04 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+): 582,4 (M+1), (ES-): 616,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 90,76%.

Стадия 3: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d)

Соединение 182d получали гидролизом Вос-(S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (182c) (255 мг, 0,44 ммоль) в DCM с использованием трифторуксусной кислоты (0,68 мл, 8,77 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (182d) (155 мг, 73% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 10,03-9,76 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 482,4 (M+1), 504,4 (M+Na), (ES-): 516,4 (M+Cl); Анализ: рассчитано для C₂₄H₃₁N₇O₄(HCl)₃(H₂O)₄: C, 43,48; H, 6,39; Cl, 16,04; N, 14,79; Найдено: C, 43,49; H, 6,22; Cl, 15,85; N, 14,56.

Схема 183



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (183c)

Стадия 1: Получение трет-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (183a)

Соединение 183a получали из трет-бутил-2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (182a) (1,0 г, 3,29 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (2,3 мл, 13,15 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (0,98 г, 3,95 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в DCM (от 0 до 80%)] трет-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (183a) (0,87 г, 51% выход) в виде темно-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,78 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (183b)

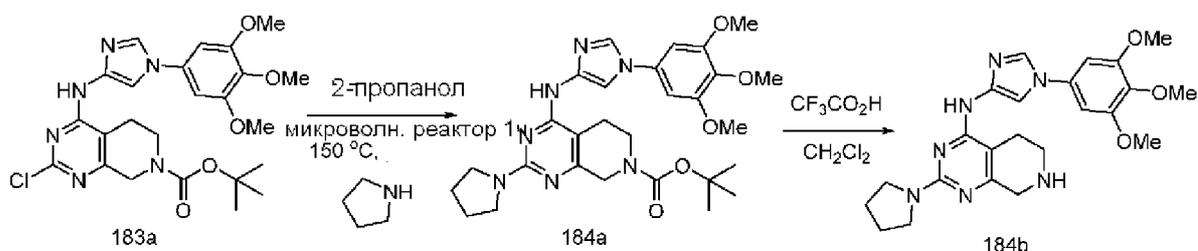
Соединение 183b получали из трет-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (183a) (0,4 г, 0,77 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (235 мг, 2,32 ммоль) в 2-пропанол (7 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане], (S)-трет-бутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (183b) (0,41 г, 91% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300

МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,26-4,70 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,39-3,97 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,77-3,56 (m, 4H), 3,66-3,40 (m, 4H), 3,39-3,23 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,06-1,79 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS (ES⁺): 582,4 (M+1), 604,3 (M+Na), (ES⁻): 580,4 (M-1); Чистота по данным HPLC: 95,74%.

Стадия 3: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (183c)

Соединение 183c получали гидролизом Вос-(S)-трет-бутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (183b) (363 мг, 0,624 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,96 мл, 12,48 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (183c) (210 мг, 70% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO- d_6 :D₂O) δ 8,27 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,47-4,31 (m, 1H), 4,21-4,10 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,45-3,31 (m, 4H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,09-1,85 (m, 4H); MS (ES⁺): 482,3 (M+1), 504,4 (M+Na), (ES⁻): 516,4 (M+Cl); HPLC: 99,46%; Анализ: рассчитано для C₂₄H₃₁N₇O₄(HCl)_{2,75}(H₂O)₃; C, 45,33; H, 6,30; Cl, 15,33; N, 15,42; Найдено: C, 45,13; H, 6,18; Cl, 15,74; N, 15,22.

Схема 184



Получение 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (184b)

Стадия 1: Получение трет-бутил-2-(пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (184a)

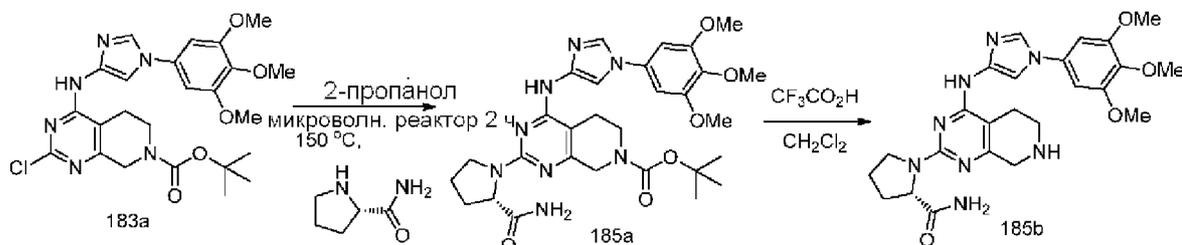
Соединение 184a получали из трет-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (183a) (0,2 г, 0,39 ммоль), пирролидина (83 мг, 1,16 ммоль) в 2-пропанол (3 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (25 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане], трет-бутил-2-(пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (184a) (0,18 г, 84% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (s, 6H), 2,61-2,40 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); MS (ES+): 552,4 (M+1), 574,4 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 96,29%.

Стадия 2: Получение 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (184b)

Соединение 184b получали гидролизом Вос-трет-бутил-2-(пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (184a) (150 мг, 0,27 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,42 мл, 5,44 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (184b) (91 мг, 74% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6 , D_2O) δ 10,61 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,92 (s, 2H, способный обмениваться с D_2O), 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,47-3,31 (m, 4H), 2,91-2,78 (m, 2H), 1,99 (m, 4H); MS (ES+): 452,4 (M+1), (ES-): 486,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,30%; Анализ: рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3(\text{HCl})_{2,5}(\text{H}_2\text{O})_3$: C, 46,29; H, 6,33; Cl, 14,85; N, 16,43; Найдено: C, 46,70; H, 6,22; Cl, 14,74; N, 16,51.

Схема 185



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (185b)

Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (185a)

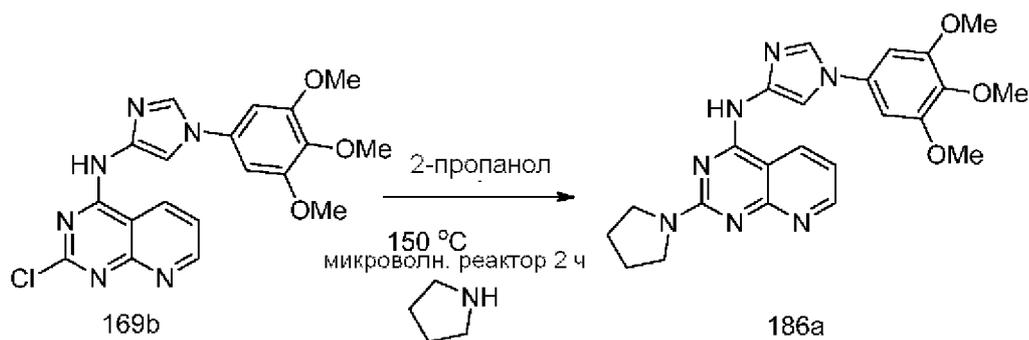
Соединение 185a получали из трет-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (183a) (293 мг, 0,57 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамида (194 мг, 1,7 ммоль) в 2-пропанол (7 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (25 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане], (S)-трет-бутил-2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-

карбоксилат (185a) (0,29 г, 86% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09-8,44 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,15 (s, 1H), 7,99-7,71 (m, 1H), 7,29-6,75 (m, 4H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,33-4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,41-3,27 (m, 2H), 2,62-2,44 (m, 2H), 2,30-2,07 (m, 1H), 2,02-1,76 (m, 3H), 1,43 (s, 9H); MS (ES⁺): 595,4 (M+1), 617,3 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 94,40%.

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (185b)

Соединение 185b получали гидролизом Вос-(S)-трет-бутил-2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (185a) (260 мг, 0,44 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,674 мл, 8,74 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (185b) (133 мг, 62% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6 , D_2O) δ 10,49-10,12 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,12-9,72 (m, 2H, способный обмениваться с D_2O), 8,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26-6,90 (m, 3H), 4,82-4,43 (m, 1H), 4,43-4,04 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 3H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,41-2,13 (m, 1H), 2,09-1,89 (m, 3H); MS (ES⁺): 495,3 (M+1), (ES⁻): 529,4 (M+Cl); HPLC: 96,21%; Анализ: рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4(\text{HCl})_{2,5}(\text{H}_2\text{O})_{4,5}$: C, 43,23; H, 6,27; Cl, 13,29; N, 16,81; Найдено: C, 43,29; H, 6,11; Cl, 13,44; N, 16,37.

Схема 186

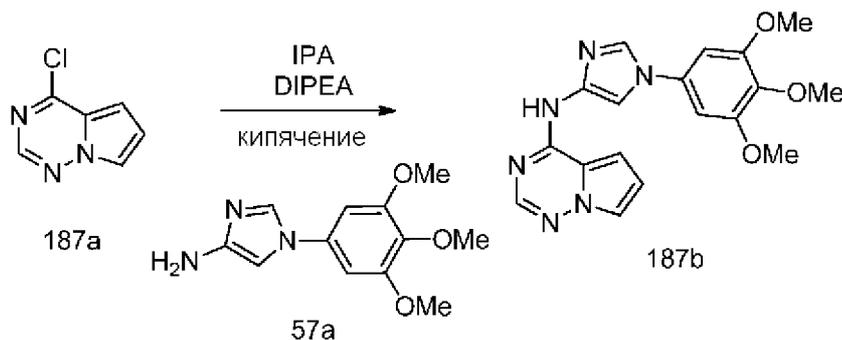


Получение 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (186a)

Соединение 186a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (169b) (0,15 г, 0,36 ммоль), пирролидина (0,09 мл, 1,09 ммоль), DIPEA (0,19 мл, 1,09 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане (от 0 до 30%)], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель

С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (186a) (43 мг, 26% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,88 (s, 1H), 9,23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (dd, $J=8,0, 5,0$ Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,96 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,77-3,62 (m, 5H), 2,15-1,88 (m, 4H). MS (ES+): 448,3 (M+1); MS (ES-): 446,4 (M-1). Чистота по данным HPLC: 98,41%.

Схема 187



Получение N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (187b)

Соединение 187b получали из 4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (187a) (0,1 г, 0,65 ммоль; CAS # 888720-29-4) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,34 мл, 1,95 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (243 мг, 0,98 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (4 г) при элюировании с помощью MeOH в DCM (от 0 до 30%)], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (187b) (36 мг, 15% выход) в виде темно-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (s, 3H). MS (ES+): 367,3 (M+1); MS (ES-): 401,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 99,62%.

Схема 188

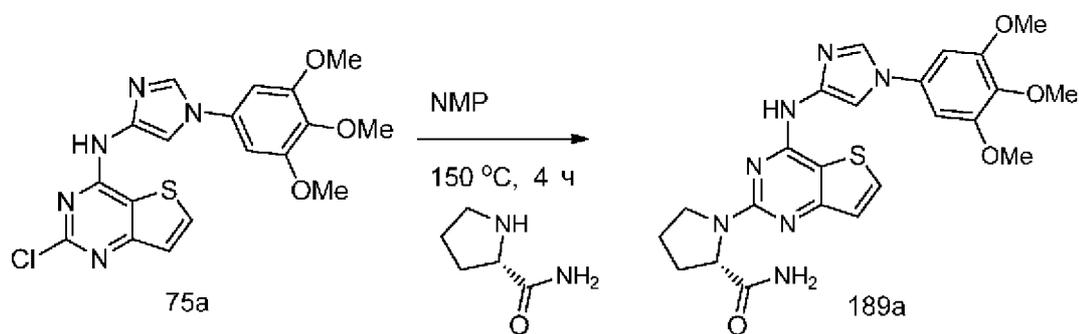


Получение 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (188a)

Соединение 188a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-

4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (140b) (80 мг, 0,19 ммоль), пирролидина (0,05 мл, 0,58 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,58 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в DCM от 0 до 30%], 2-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (188a) (46 мг, 53% выход) в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,40 (dd, $J=4,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=8,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,5, 4,2$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,45 (m, 2H), 2,03-1,83 (m, 4H). MS (ES+): 448,3 (M+1). Чистота по данным HPLC: 97,56%.

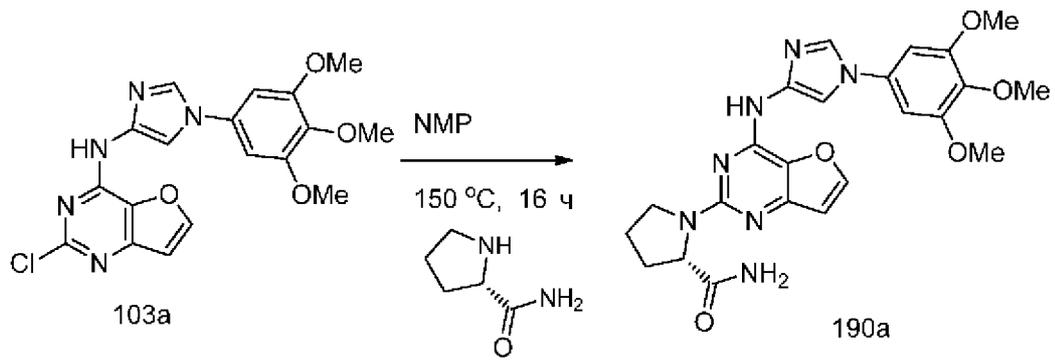
Схема 189



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (189a)

Соединение 189a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (75a) (500 мг, 1,19 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (273 мг, 2,39 ммоль) в NMP (20 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% метанола в этилацетате) соединение (189a) (0,16 г, 27%) в виде твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] и получали (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (189a) (69 мг), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): δ 13,41 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70-7,55 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,13-3,82 (m, 7H), 3,77-3,57 (m, 4H), 2,40-1,90 (m, 4H); MS (ES+): 496,3 (M+1); MS (ES-): 530,3 (M+Cl).

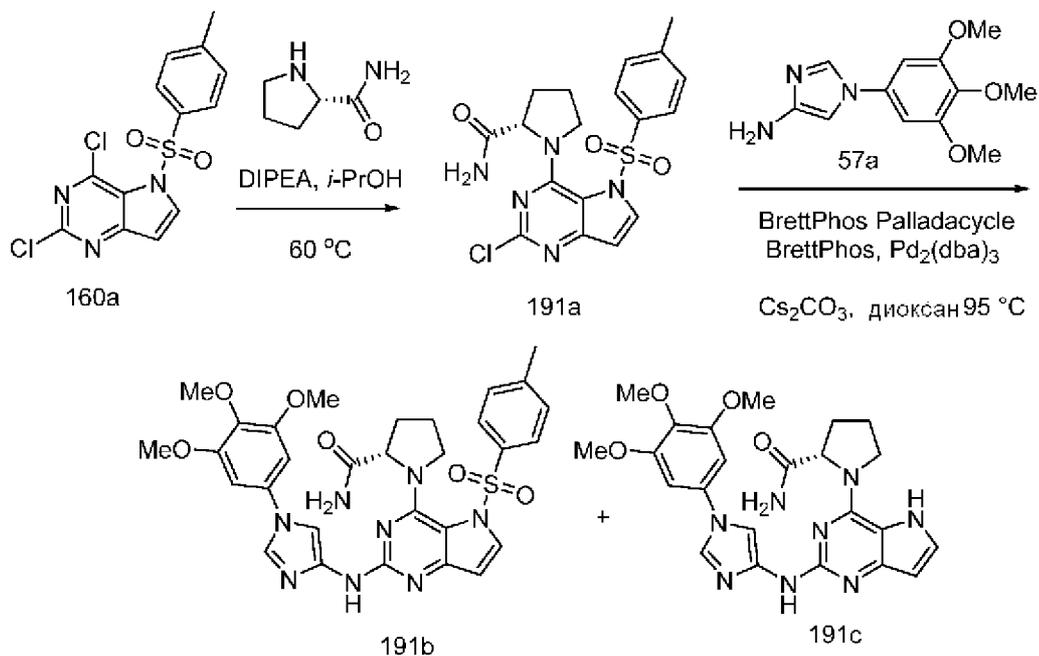
Схема 190



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (190a)

Соединение 190a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (300 мг, 0,75 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,85 г, 7,46 ммоль) в NMP (20 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-10% метанола в этилацетате) соединение 190a (90 мг, 24%), свободное основание в виде твердого вещества. Его повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [силикагель C-18 колонка, (24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%) с последующей лиофилизацией и получали (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (190a) (40 мг), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,84 (s, 1H), 8,53-8,34 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16-7,03 (m, 3H), 4,61 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,08-3,83 (m, 7H), 3,74-3,54 (m, 4H), 2,40-1,87 (m, 4H); MS (ES $^+$): 480,3 (M+1); MS (ES $^-$): 514,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,13%.

Схема 191



Получение (S)-1-(5-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191b) и (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191c)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191a)

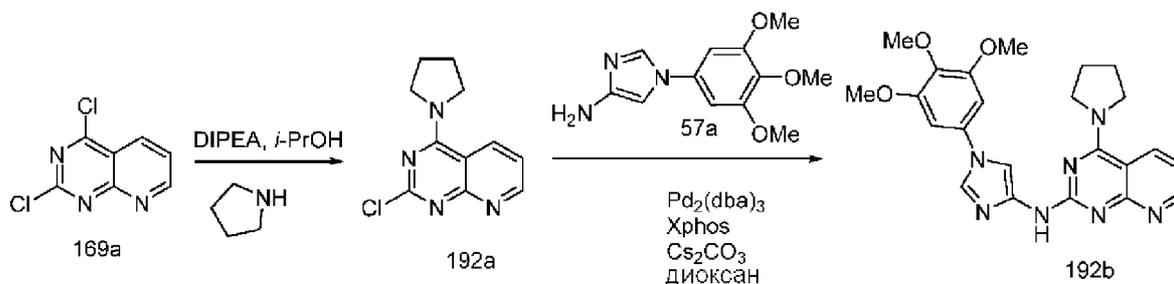
Соединение 191a получали из 2,4-дихлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (160a) (1,91 г, 5,58 ммоль) в IPA (15 мл), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,64 г, 5,58 ммоль), DIPEA (1,46 мл, 8,38 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(2-хлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191a) (1,6 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,69 (d, J=3,7 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,11-3,94 (m, 1H), 3,79-3,65 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,01-1,76 (m, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(5-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191b) и (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191c)

Соединение 191b и 191c получали из (S)-1-(2-хлор-5-тозил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191a) (400 мг, 0,95 ммоль) в трет-БуОН (15 мл), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (261 мг, 1,05 ммоль), BrettPhos Palladacycle (43 мг, 0,048 ммоль), BrettPhos (77 мг, 0,14 ммоль), Pd₂(dba)₃ (174 мг, 0,19 ммоль) и Cs₂CO₃ (621 мг, 1,91 ммоль) по методике, описанной на схеме 178. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 колонка, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде (0-50%)] и лиофилизации (S)-1-(5-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191b) (16 мг, 3% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,49 (brs, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,46 (s, 1H, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,26 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H, 1H способен обмениваться с D₂O), 7,26-6,96 (m, 5H, 1H способен обмениваться с D₂O), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 3H); MS (ES⁺): 633,3 (M+1); 655,3 (M+Na); (ES⁻): 631,4 (M-1); 667,3 (M+Cl) и (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (191c) (15 мг, 3% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,58 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 11,97 (s, 1H,

способный обмениваться с D₂O), 10,21 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,29-8,20 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,63 (t, J=3,1 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,56 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,10 (s, 2H), 6,51-6,40 (m, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 3H); MS (ES+): 479,3 (M+1); 493,5 (M+Na); (ES-): 513,3 (M+Cl).

Схема 192



Получение 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амина (192b)

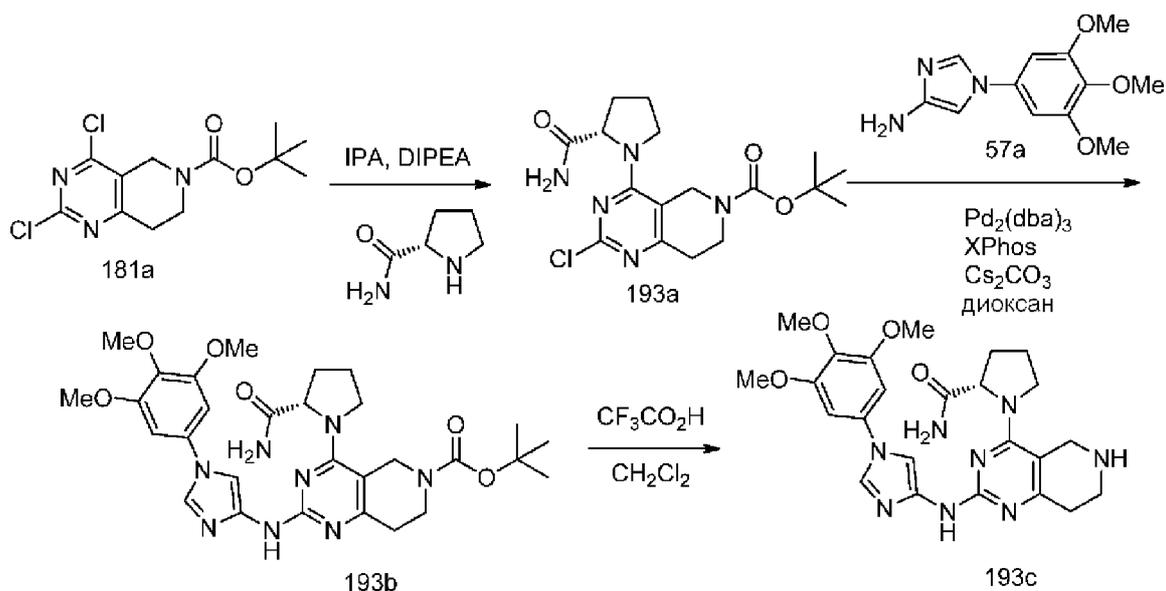
Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидина (192a)

Соединение 192a получали из 2,4-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидина (169a) (0,5 г, 2,50 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием пирролидина (0,21 мл, 2,5 ммоль) и DIPEA (1,31 мл, 7,5 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью MeOH в дихлорметане от 0 до 30%] 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин (192a) (0,41 г, 70% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 235,2 и 237,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амина (192b)

Соединение 192b получали из 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидина (192a) (0,15 г, 0,64 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (160 мг, 0,64 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 180 мг, 0,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (180 мг, 0,19 ммоль) и карбоната цезия (630 мг, 1,92 ммоль) в диоксане (5 мл) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин (192b) (50 мг, 16% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,86 (s, 1H), 9,06-8,64 (m, 2H), 8,59-8,13 (m, 1H), 7,98-7,66 (m, 1H), 7,64-7,31 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,47-3,25 (m, 13H), 2,26-1,81 (m, 4H). MS (ES+): 448,3 (M+1); MS (ES-): 446,0 (M-1).

Схема 193



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (193c)

Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-хлор-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (193a)

Соединение 193a получали из трет-бутил-2,4-дихлор-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (181a) (2,0 г, 6,58 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,75 г, 6,58 ммоль) и DIPEA (1,72 мл, 9,86 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в хлороформе (от 0 до 50%)] (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-хлор-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат (193a) (1,8 г, 72% выход) в виде масла; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,75 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,61 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,92-3,70 (m, 2H), 3,69-3,41 (m, 2H), 2,67 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (193b)

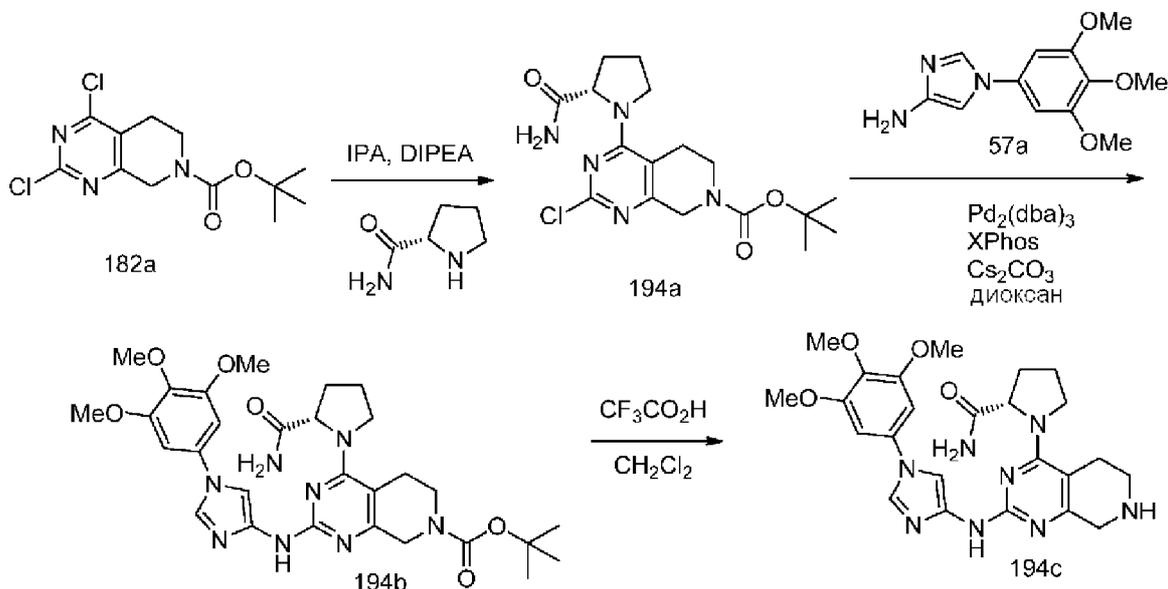
Соединение 193b получали из (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-хлор-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (193a) (0,52 г, 1,35 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (422 мг, 1,69 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,29 г, 0,61 ммоль), карбоната цезия (1,33 г, 4,07 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (186 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(C18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат (193b) (340 мг, 42% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 595,4 (M+1), (ES-): 593,5 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (193c)

Соединение 193c получали гидролизом Вос-(S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (193b) (250 мг, 0,42 ммоль) в DCM (5 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,65 мл, 8,41 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (193c) (42 мг, 20% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 2H, способный обмениваться с D₂O), 9,72 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,72-4,57 (m, 2H), 4,44-4,27 (m, 1H), 4,19-4,02 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,85-3,69 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,36-3,19 (m, 1H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,11-1,78 (m, 3H); MS (ES+): 495,4 (M+1), (ES-): 529,4 (M+Cl).

Схема 194



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (194c)

Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-хлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (194a)

Соединение 194а получали из трет-бутил-2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (182a) (2,0 г, 6,58 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с

использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,75 г, 6,58 ммоль) и DIPEA (1,72 мл, 9,86 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе (от 0 до 50%)] (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-хлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (194a) (0,51 г, 21% выход) в виде масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,37 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,38 (d, $J=18,6$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=18,9$ Гц, 1H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 2,99-2,75 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,99-1,73 (m, 3H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (194b)

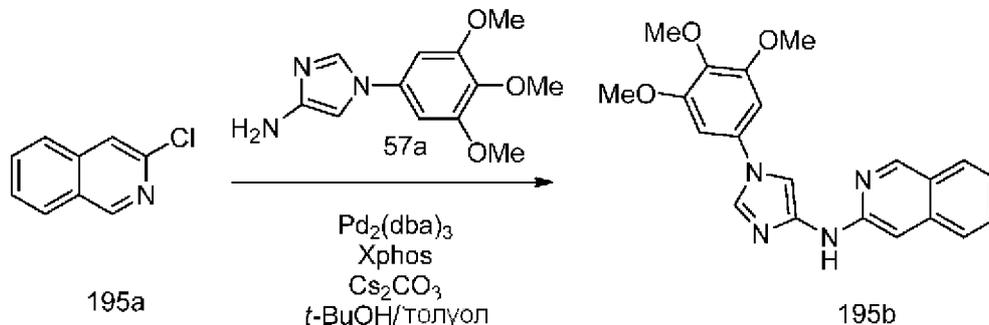
Соединение 194b получали из (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-хлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (194a) (0,52 г, 1,35 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (422 мг, 1,69 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 29 мг, 0,61 ммоль), карбоната цезия (1,33 г, 4,07 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (186 мг, 0,203 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], (S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (194b) (320 мг, 40% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13, 9,94 (2s, 1H, поворотные изомеры), 8,77, 8,42 (2s, 1H, поворотные изомеры), 7,86, 7,79 (2s, 1H, поворотные изомеры), 7,52 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18-7,03 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,57 (d, $J=18,7$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=18,5$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=49,7$ Гц, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,85-3,69 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 3,56-3,17 (m, 2H), 3,17-2,93 (m, 1H), 2,93-2,69 (m, 1H), 2,35-2,16 (m, 1H), 2,06-1,74 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,45 (s, 6H); MS (ES $^-$): 593,5 (M-1), 629,4 (M+Cl).

Стадия 3: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (194c)

Соединение 194c получали гидролизом Вос-(S)-трет-бутил-4-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (194b) (251 мг, 0,42 ммоль) в DCM (5 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,65 мл, 8,44 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (194c) (60 мг, 29% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300

МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,95 (s, 3H), 8,77 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 4,25-4,04 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,37 (m, 1H), 3,15 (d, J=27,5 Гц, 4H), 2,33-2,14 (m, 1H), 2,09-1,76 (m, 3H); MS (ES+): 495,4 (M+1), (ES-): 529,4.

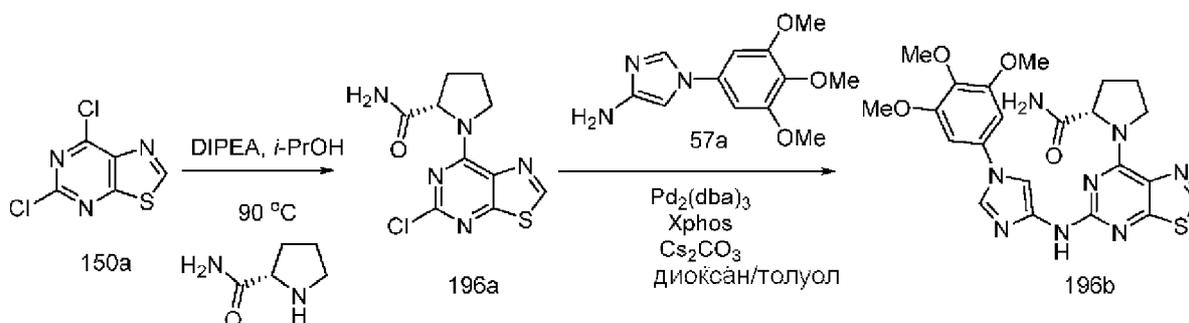
Схема 195



Получение N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)изохинолин-3-амина (195b)

Соединение 195b получали из 3-chloroisoquinoline (195a) (0,125 г, 0,76 ммоль; CAS # 19493-45-9), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (190 мг, 0,76 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 150 мг, 0,31 ммоль), Pd₂(dba)₃ (140 мг, 0,195 ммоль) и карбоната цезия (0,5 г, 1,53 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (12 мл, отношение 1:3) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH(9:1) в гексане в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)изохинолин-3-амин (195b) (22 мг, 8% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,73 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,11 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,72 (s, 3H); MS (ES+): 377,3 (M+1); 399,3 (M+Na); (ES-): 411,3 (M+Cl).

Схема 196



Получение (S)-1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)триазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (196b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-

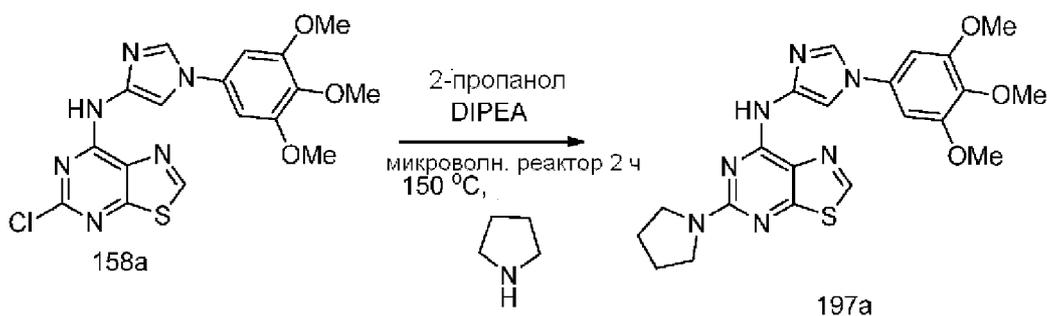
карбоксамида (196а)

Соединение 196а получали из 5,7-дихлортриазоло[5,4-d]пиримидина (150а) (0,2 г, 0,97 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамида (0,11 г, 0,97 ммоль) и DIPEA (0,51 мл, 2,91 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM в метаноле (от 0 до 30%)] (S)-1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (196а) (0,17 г, 61% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 306,1 (M+Na); MS (ES-): 282,3 (M-1), 318,1 и 320,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксамида (196b)

Соединение 196b получали из (S)-1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксамида (196а) (0,17 г, 0,6 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57а) (150 мг, 0,6 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,17 г, 0,36 ммоль), карбоната цезия (0,58 г, 1,79 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (160 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид (196b) (10 мг, 4% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,01 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04-8,67 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53-6,81 (m, 4H), 4,77-4,03 (m, 3H), 4,02-3,50 (m, 9H), 2,32-1,83 (m, 4H). MS (ES+): 497,3 (M+1); MS (ES-): 495,3 (M-1).

Схема 197

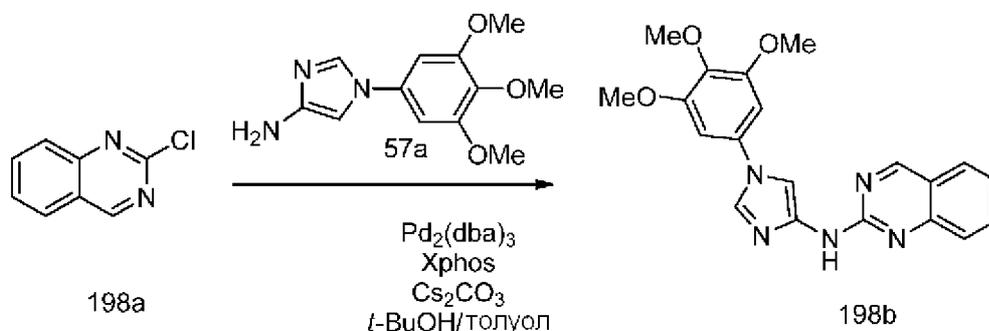


Получение 5-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (197а)

Соединение 197а получали из 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (158а) (0,15 г, 0,36 ммоль), пирролидина (0,09 мл, 1,07 ммоль), DIPEA (0,19 мл, 1,07 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂

от 0 до 30%] 5-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (197a) (0,11 г, 68% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,81-3,43 (m, 7H), 2,02-1,84 (m, 4H); MS (ES+): 454,3 (M+1); MS (ES-): 452,4 (M-1).

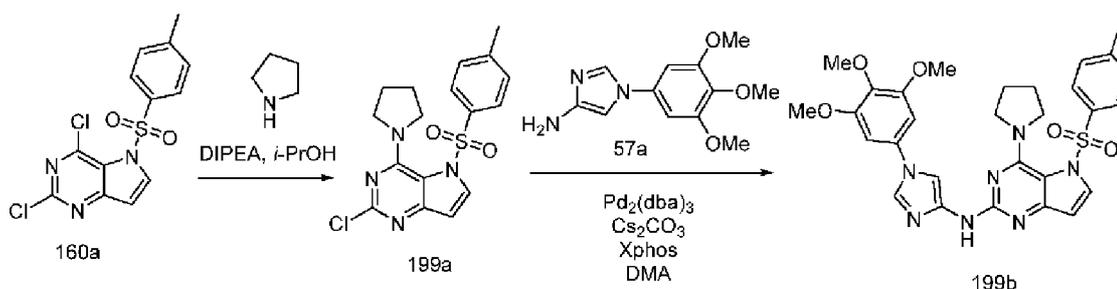
Схема 198



Получение N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (198b)

Соединение 198b получали из 2-хлорхиназолин (198a) (0,1 г, 0,61 ммоль; CAS # 6141-13-5), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (151 мг, 0,61 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 116 мг, 0,24 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (111 мг, 0,12 ммоль) и карбоната цезия (396 мг, 1,53 ммоль) в смеси *t*-BuOH/толуол (12 мл, отношение 1:3) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (198b) (13 мг, 6% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,33 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 378,3 (M+1); 400,3 (M+Na); (ES-): 376,3 (M-1).

Схема 199



Получение 4-(пирролидин-1-ил)-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амин (199b)

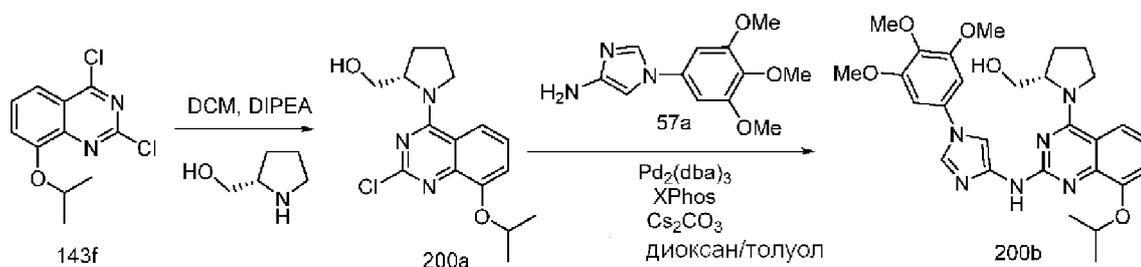
Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (199a)

Соединение 199a получали из 2,4-дихлор-5-тозил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (160a) (1,4 г, 4,09 ммоль) в IPA (10 мл), пирролидина (290 мг, 4,09 ммоль), DIPEA (1,07 мл, 6,14 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин (199a) (1,3 г, 84% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H).

Стадия 2: Получение 4-(пирролидин-1-ил)-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амина (199b)

Соединение 199b получали из 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5-тозил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (199a) (350 мг, 0,93 ммоль) в DMA (15 мл), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (231 мг, 0,93 ммоль), Pd₂(dba)₃ (170 мг, 0,19 ммоль), X-Phos (177 мг, 0,37 ммоль) и Cs₂CO₃ (756 мг, 2,32 ммоль) по методике, описанной на схеме 178. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-60%], 4-(пирролидин-1-ил)-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амин (199b) (95 мг, 17% выход), свободное основание в виде почти белого твердого вещества. Свободное основание (28 мг) отбирали и перемешивали с 1% HCl в течение 1 ч, затем избыток HCl удаляли и остаток переносили в смесь вода/CH₃CN и лиофилизировали и получали 4-(пирролидин-1-ил)-5-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-2-амин (199b) (29 мг), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,96 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44-7,30 (m, 3H), 7,11 (s, 2H), 6,83 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,75-3,62 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,02-1,85 (m, 4H); MS (ES+): 590,3 (M+1); 612,3 (M+Na); (ES-): 588,3 (M-1).

Схема 200



Получение (S)-(1-(8-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (200b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-8-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-

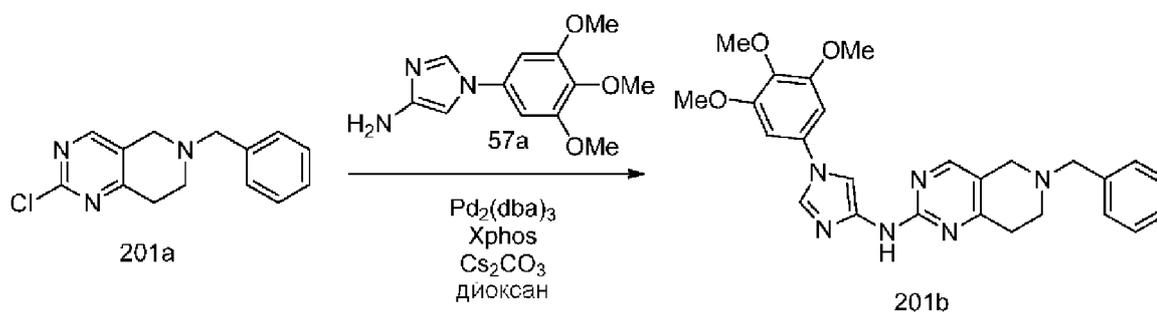
ил)метанола (200a)

Соединение 200a получали из 2,4-дихлор-8-изопропоксихиназолина (143f) (0,5 г, 1,95 ммоль) в 2-DCM (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,98 г, 9,76 ммоль) и DIPEA (0,756 г, 5,85 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), при элюировании с помощью DCM в метаноле (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлор-8-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (200a) (0,6 г, 96% выход) в виде почти белого твердого вещества; MS (ES+): 322,3 (M+1), 344,3 (M+Na); MS (ES-): 320,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(8-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (200b)

Соединение 200b получали из (S)-(1-(2-хлор-8-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (200a) (0,25 г, 0,78 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (190 мг, 0,78 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 220 мг, 0,47 ммоль), карбоната цезия (0,76 г, 2,33 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (210 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(8-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (200b) (50 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,78-13,65 и 11,98 (2m, 1H), 11,65 и 11,32 (2s, 1H), 8,51-8,32 (m, 1H), 7,85 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49-7,29 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,29-4,04 (m, 1H), 3,99-3,49 (m, 13H), 2,27-1,86 (m, 4H), 1,56-1,29 (m, 6H); MS (ES+): 535,3 (M+1); MS (ES-): 569,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,33%.

Схема 201

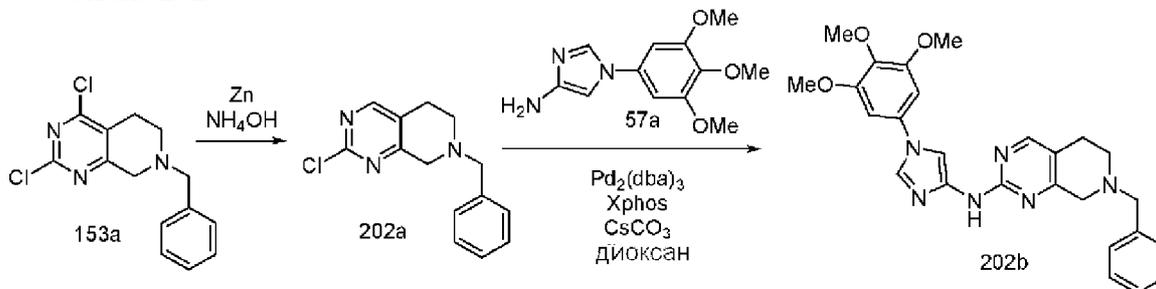


Получение 6-бензил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-амина (201b)

Соединение 201b получали из 6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (201a) (0,26 г, 1,0 ммоль, получали по методике, описанной в публикации Sun, Hao-Peng et al; в European Journal of Medicinal Chemistry, 79, 399-412; 2014), 1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (312 мг, 1,25, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) и карбоната цезия (978 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 6-бензил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-амин (201b) (124 мг, 26% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,79-11,52 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,22 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,58-7,43 (m, 3H), 7,03 (s, 2H), 4,58-4,33 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,19 (m, 3H), 3,19-2,95 (m, 1H); MS (ES+) 473,3 (M+1), (ES-) 507,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC 98,29%.

Схема 202



Получение 7-бензил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина (202b)

Стадия 1: Получение 7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (202a)

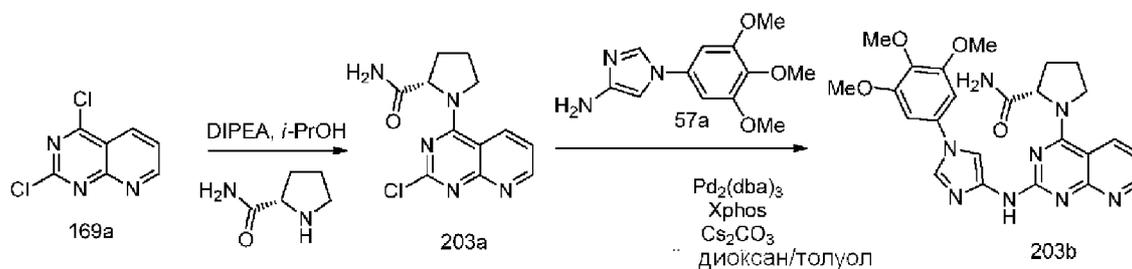
К раствору 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (153a) (2 г, 6,80 ммоль) в этаноле (35 мл) добавляли цинк (3,56 г, 54,4 ммоль) и гидроксид аммония (4,73 мл, 34,0 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25 г, при элюировании с помощью от 0 до 100% этилацетата в гексанах) и получали 7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин (202a) (800 мг, 45% выход) в виде густого сиропа; ¹H NMR (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,86 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,80 (t, J=5,5 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение 7-бензил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амина (202b)

Соединение 202b получали из 7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (202a) (0,26 г, 1,0 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (312 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-

триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) и карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 7-бензил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-2-амин (202b) (145 мг, 31% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,18 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (t, J=4,6 Гц, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,00 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,34-4,11 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,06 (m, 3H), 3,02-2,86 (m, 1H); MS (ES⁺): 473,3 (M+1), (ES⁻): 507,3 (M+Cl); HPLC: 98,06%.

Схема 203



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (203b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (203a)

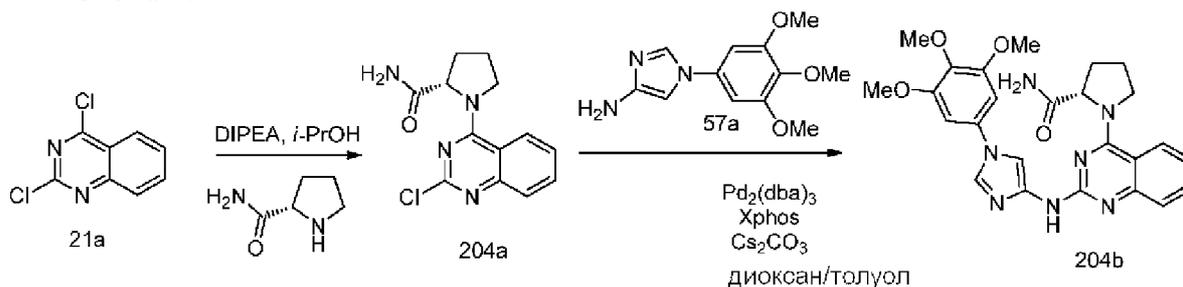
Соединение 203a получали из 2,4-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидина (169a) (0,5 г, 2,50 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,29 г, 2,5 ммоль) и DIPEA (1,31 мл, 7,5 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью MeOH в дихлорметане от 0 до 30%] (S)-1-(2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (203a) (0,51 г, 73% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 278,2 и 280,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (203b)

Соединение 203b получали из (S)-1-(2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (203a) (0,25 г, 0,9 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (220 мг, 0,9 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 280 мг, 0,54 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,25 г, 0,27 ммоль) и карбоната цезия (0,88 г, 2,7 ммоль) в диоксане (5 мл) и толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с

помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA -0 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (203b) (30 мг, 6% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,73 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,41 (m, 2H), 7,35-6,84 (m, 3H), 5,00-4,77 (m, 1H), 4,52-4,06 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,42-1,94 (m, 4H). MS (ES+): 591,3 (M+1), 513,3 (M+Na); MS (ES-): 525,3 (M+Cl).

Схема 204



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (204b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (204a)

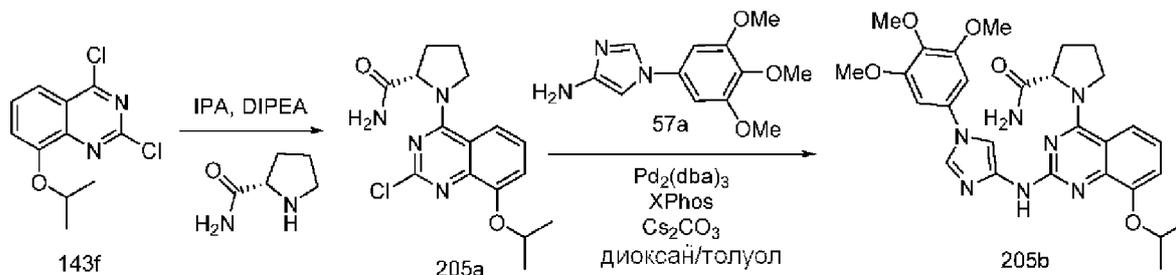
Соединение 204a получали из 2,4-дихлорхиназолина (21a) (0,5 г, 2,51 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,29 г, 2,5 ммоль) и DIPEA (1,31 мл, 7,5 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью MeOH в дихлорметане от 0 до 30%] (S)-1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (204a) (0,27 г, 39% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES-): 311,2 и 313,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (204b)

Соединение 204b получали из (S)-1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (204a) (0,25 г, 0,9 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (230 мг, 0,9 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,26 г, 0,54 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,25 г, 0,27 ммоль) и карбоната цезия (0,88 г, 2,7 ммоль) в диоксане (5 мл) и толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-

ил)пирролидин-2-карбоксамид (204b) (0,03 г, 7% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71-7,54 (m, 2H), 7,49 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36-7,10 (m, 3H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,42-1,86 (m, 4H); MS (ES+): 490,3 (M+1), 512,2 (M+Na); MS (ES-): 524,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 95,00%.

Схема 205



Получение (S)-1-(8-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (205b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-8-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (205a)

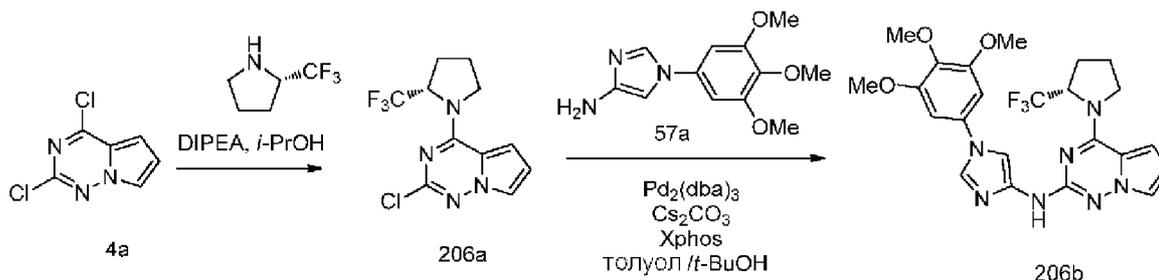
Соединение 205a получали из 2,4-дихлор-8-изопропоксихиназолина (143f) (0,50 г, 1,94 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамид (1,1 г, 9,72 ммоль) и DIPEA (0,75 г, 5,83 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), при элюировании этилацетатом в гексанах (от 10 до 80%)] (S)-1-(2-хлор-8-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (205a) (0,615 г, 95%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,82 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,21 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,78 (dt, $J=15,0, 7,5$ Гц, 2H), 4,07 (d, $J=20,4$ Гц, 2H), 2,10-1,72 (m, 4H), 1,33 (d, $J=6,0$ Гц, 6H); MS (ES+) 335,0 (M+1); Чистота по данным HPLC: 99,1%.

Стадия 2: Получение (S)-1-(8-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (205b)

Соединение 205b получали из (S)-1-(2-хлор-8-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (205a) (0,25 г, 0,78 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (190 мг, 0,78 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 210 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (0,73 г, 2,24 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (210 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(8-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-

ил)пирролидин-2-карбоксамид (205b) (20 мг, 5% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,51 (s, 1H), 8,50-8,25 (m, 1H), 7,99-7,79 (m, 2H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,42 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,00-4,79 (m, 2H), 4,57-4,09 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,43-1,90 (m, 4H), 1,56-1,35 (m, 6H). MS (ES+): 548,3 (M+1), 570,4 (M+Na); MS (ES-): 582,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,12%.

Схема 206



Получение (S)-4-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-амин (206b)

Стадия 1: Получение (S)-2-хлор-4-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (206a)

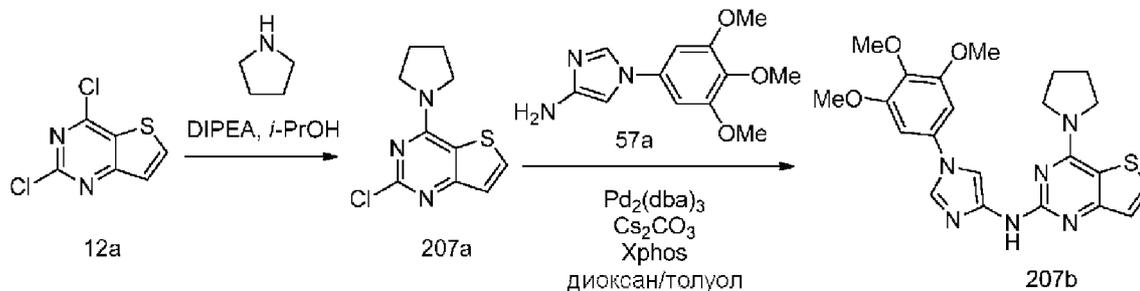
Соединение 206a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (400 мг, 2,13 ммоль) в IPA (40 мл), (S)-2-(трифторметил)пирролидина (296 мг, 2,13 ммоль), DIPEA (0,74 мл, 4,25 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании этилацетатом в гексане в диапазоне 0-50%] (S)-2-хлор-4-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (206a) (590 мг, 95% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88-7,80 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 1H), 5,48-5,33 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO) δ -71,87.

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-амин (206b)

Соединение 206b получали из (S)-2-хлор-4-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (206a) (300 мг, 1,03 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (309 мг, 1,24 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (309 мг, 1,24 ммоль), X-Phos (197 мг, 0,41 ммоль) и Cs_2CO_3 (1177 мг, 3,61 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] свободное основание соединения 206b. Свободное основание превращали в соль с HCl с использованием 5% HCl, с последующей лиофилизацией и получали (S)-4-(2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-амин (206b) (276 мг, 50% выход), соль с HCl

в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,73 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 5,58-5,44 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO) δ -71,95; MS (ES+): 504,3 (M+1), 526,3 (M+Na); (ES-): 538,3 (M+Cl).

Схема 207



Получение 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амин (207b)

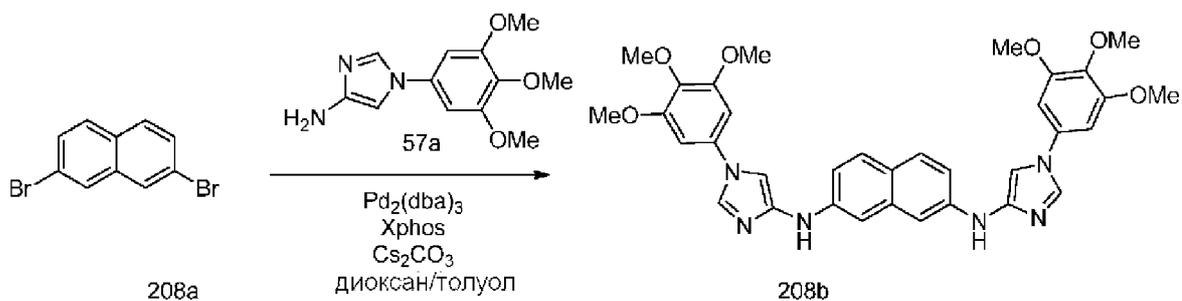
Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидина (207a)

Соединение 207a получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (1 г, 4,88 ммоль) в IPA (10 мл), пирролидина (0,4 мл, 4,88 ммоль), DIPEA (2,56 мл, 14,63 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин (207a) (0,97 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 240,1 и 242,1 (M+1), 262,1 и 264,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амин (207b)

Соединение 207b получали из 2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидина (207a) (400 мг, 1,67 ммоль) в смеси толуол/1,4-диоксан (10 мл, отношение: 1:1) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (420 г, 1,67 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (460 мг, 0,50 ммоль), X-Phos (480 мг, 1,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (1630 мг, 5,01 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амин (207b) (40 мг, 5% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,69 (s, 1H), 8,41 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,30-1,78 (m, 4H). MS (ES+): 453,3 (M+1), 475,3 (M+Na); MS (ES-): 487,4 (M+Cl).

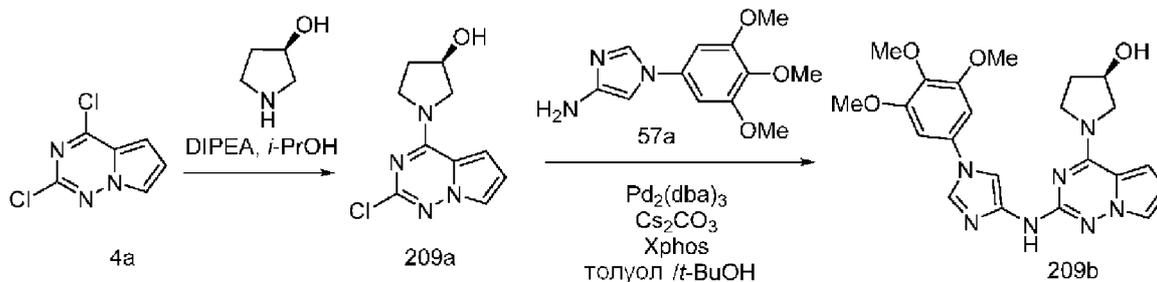
Схема 208



Получение N^2, N^7 -бис(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)нафталин-2,7-диамина (208b)

Соединение 208b получали из 2,7-дибромнафталина (208a) (400 мг, 1,4 ммоль, CAS # 58556-75-5) в смеси толуол/1,4-диоксан (25 мл, отношение: 1:5) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (523 мг, 2,1 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (128 мг, 0,14 ммоль), X-Phos (200 мг, 0,42 ммоль) и Cs_2CO_3 (912 мг, 2,8 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] N^2, N^7 -бис(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)нафталин-2,7-диамин (208b) (35 мг, 4% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 2H), 8,76 (s, 2H, способный обмениваться с D_2O), 7,89 (s, 2H, способный обмениваться с D_2O), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,14-7,01 (m, 6H), 3,87 (s, 12H), 3,71 (s, 6H); MS (ES+): 623,4 (M+1); 645,3 (M+Na); (ES-): 657,4 (M+Cl).

Схема 209



Получение (R) -1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (209b)

Стадия 1: Получение (R) -1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (209a)

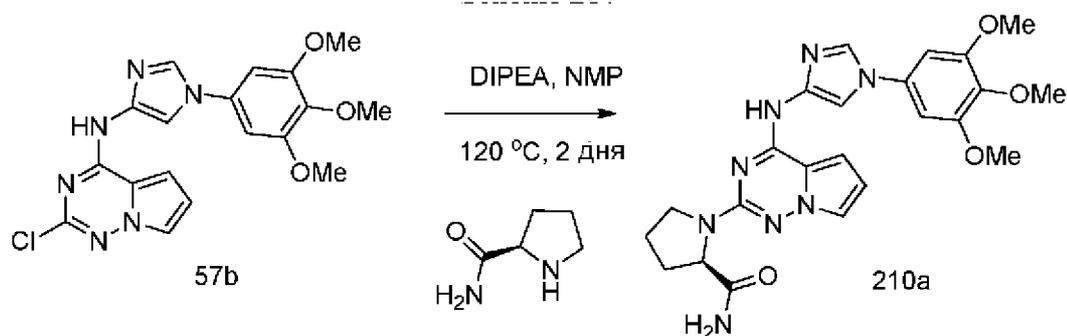
Соединение 209a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (520 мг, 2,77 ммоль) в IPA (40 мл), (R) -пирролидин-3-ола (241 мг, 2,77 ммоль), DIPEA (0,97 мл, 5,53 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании этилацетатом в гексане в диапазоне 0-50%] (R) -1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ол (209a) (601 мг, 91% выход) в виде белого твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,70 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,03-6,90 (m, 1H), 6,70-

6,64 (m, 1H), 5,21-4,98 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,53-4,29 (m, 1H), 4,10-3,92 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,16-1,88 (m, 2H); MS (ES⁺): 239,3 (M+1); (ES⁻): 237,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (R)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (209b)

Соединение 209b получали из (R)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (209a) (300 мг, 1,26 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (376 мг, 1,51 ммоль), Pd₂(dba)₃ (173 мг, 0,19 ммоль), X-Phos (240 мг, 0,50 ммоль) и Cs₂CO₃ (1433 мг, 4,40 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] 110 мг свободное основание соединения 209b. Свободное основание превращали в соль с HCl с использованием 1 н. HCl (1,0 мл) в CH₃CN (0,5 мл), с последующей лиофилизацией и получали (R)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ол (209b) (40 мг, 7% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,66 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,97-6,82 (m, 1H), 6,61-6,49 (m, 1H), 4,54-4,36 (m, 1H), 4,14-3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,20-1,84 (m, 2H); MS (ES⁺): 452,9 (M+1); 475,4 (M+Na); (ES⁻): 486,3 (M+Cl).

Схема 210

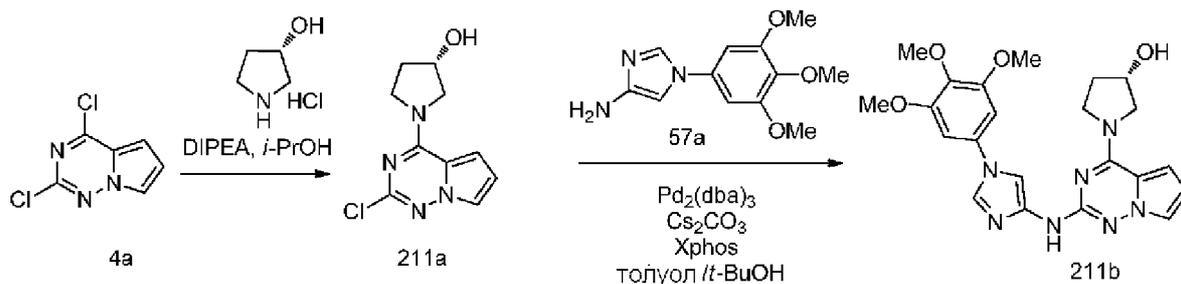


Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (210a)

Соединение 210a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (400 мг, 0,1 ммоль), (R)-пирролидин-2-карбоксамид (456 мг, 3,99 ммоль) и DIPEA (0,52 мл, 2,99 ммоль) в NMP (15 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-60%), затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей

0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (210a) (196 мг, 41% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,47 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,18-7,09 (m, 3H), 7,02 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 6,49-6,39 (m, 1H), 4,40 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,39 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 3H); MS (ES+): 479,3 (M+1); (ES-): 477,3 (M-1); 513,3 (M+Cl).

Схема 211



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (211b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (211a)

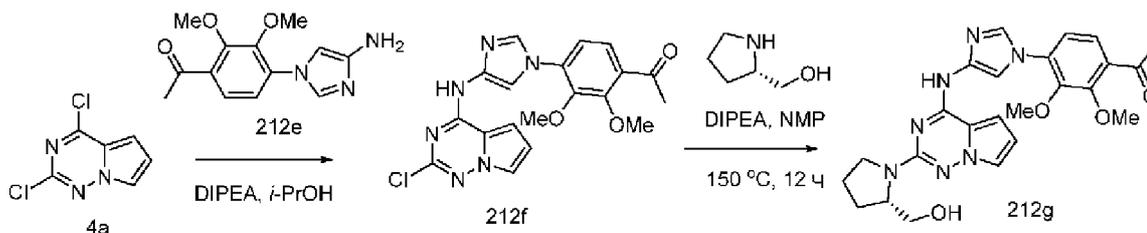
Соединение 211a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (520 мг, 2,77 ммоль) в IPA (40 мл), (S)-пирролидин-3-олгидрохлорида (342 мг, 2,77 ммоль), DIPEA (1,45 мл, 8,3 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании этилацетатом в гексане в диапазоне 0-50%] (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ол (211a) (620 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74-7,64 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 1H), 5,20-5,02 (m, 1H), 4,55-4,32 (m, 1H), 4,10-3,92 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 2,17-1,81 (m, 2H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (211b)

Соединение 211b получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (211a) (300 мг, 1,26 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (376 мг, 1,51 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (173 мг, 0,19 ммоль), X-Phos (240 мг, 0,50 ммоль) и Cs_2CO_3 (1433 мг, 4,40 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании с помощью ACN в воде, содержащей 0,1% HCl] в диапазоне 0-100%] (S)-1-

(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ол (211b) (135 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,66 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,89 (dd, $J=21,4, 4,6$ Гц, 1H), 6,61-6,50 (m, 1H), 5,04 (bs, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,55-4,35 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,19-1,83 (m, 2H); MS (ES+): 452,3 (M+1); (ES-): 486,3 (M+Cl).

Схема 212



Получение (S)-1-(4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (212g)

Стадия 1: Получение 1-(4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (212f)

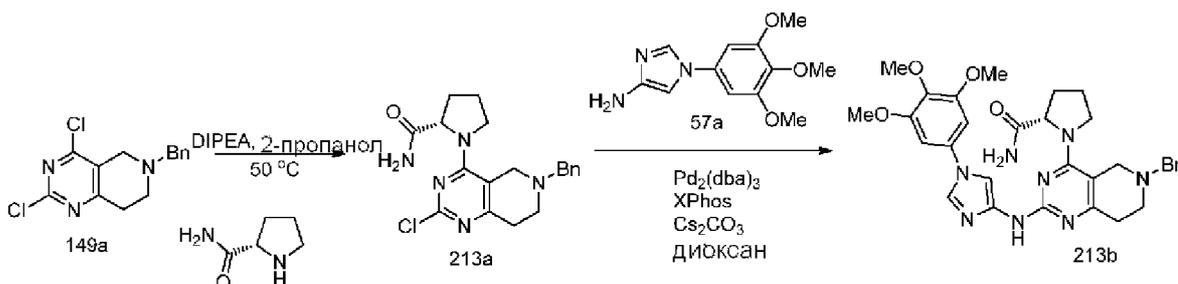
Соединение 212f получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (4a) (1,8 г, 9,57 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (5,01 мл, 38,81 ммоль) и 1-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (212e) (1,29 г, 7,69 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании этилацетатом в н-гексане (0- 70%)] 1-(4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанон (212f) (0,27 г, 7%) в виде почти белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,27 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 4,10-3,93 (m, 3H), 3,87 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 2,61 (d, $J=0,8$ Гц, 3H); MS (ES+): 413,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (212g)

Соединение 212g получали из 1-(4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (212f) (0,4 г, 0,96 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,60 г, 5,93 ммоль) в NMP (10 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г), при элюировании этилацетатом в гексане 0-100%] соединение 212g (0,05 г, 11%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества; Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с

помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%) и получали (S)-1-(4-(4-((2-(2-(гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанон (212g) (30 мг), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=4,5$, 1,7 Гц, 1H), 6,41 (dd, $J=4,5$, 2,4 Гц, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,62-3,27 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,15-1,78 (m, 4H). MS (ES+): 478,3 (M+1); MS (ES-): 512,3 (M+Cl).

Схема 213



Получение (S)-1-(6-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (213b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (213a)

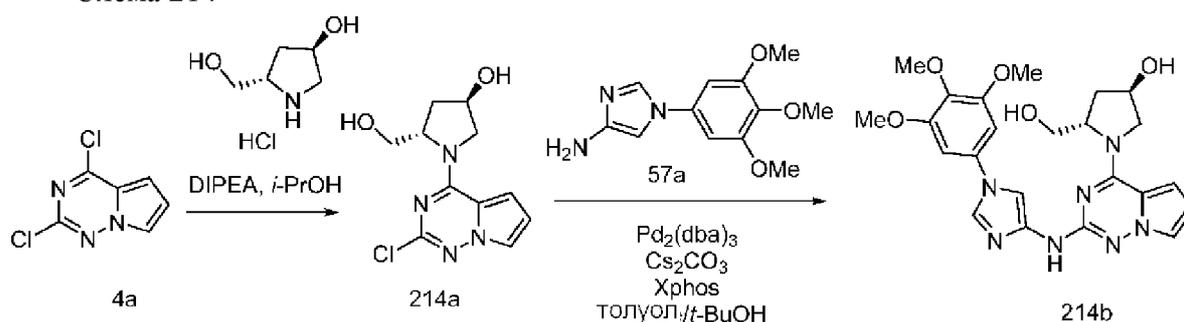
Соединение 213a получали из 6-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (149a) (0,5 г, 1,7 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-карбоксамид (194 мг, 1,7 ммоль) и DIPEA (0,445 мл, 2,55 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе (от 0 до 50%) (S)-1-(6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (213a) (496 мг, 78% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,46-7,25 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,56-4,35 (m, 1H), 3,93-3,57 (m, 4H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (213b)

Соединение 213b получали из (S)-1-(6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (213a) (320 мг, 0,86 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (268 мг, 1,08 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 185 мг, 0,387 ммоль), карбоната цезия (841 мг, 2,58 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (118 мг, 0,129 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с

помощью DMA 80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(6-бензил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (213b) (125 мг, 25% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,50 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, $J=3,7$ Гц, 2H), 7,56-7,41 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 4,76-4,51 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,81-3,63 (m, 5H), 3,43 (s, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,35-2,14 (m, 1H), 2,08-1,75 (m, 3H); MS (ES+): 585,4 (M+1), (ES-): 619,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,6%.

Схема 214



Получение (3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (214b)

Стадия 1: Получение (3R,5S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ола (214a)

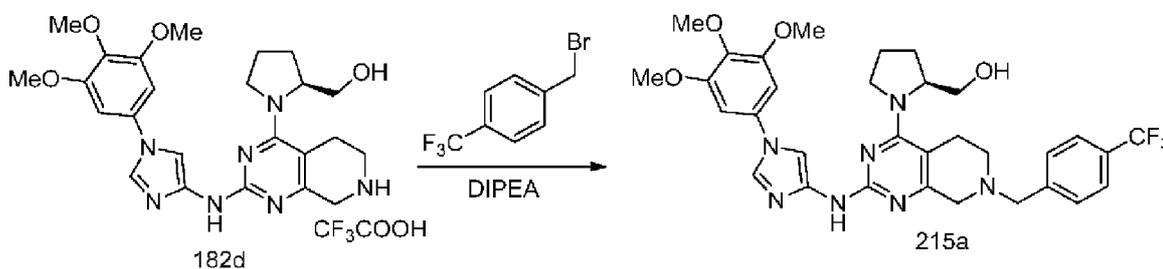
Соединение 214a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (4a) (400 мг, 2,13 ммоль) в IPA (40 мл), (3R,5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-олгидрохлорида (327 мг, 2,13 ммоль), DIPEA (1,115 мл, 6,38 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании этилацетатом в гексане в диапазоне 0-50%] (3R,5S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ол (214a) (425 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75-7,67 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 6,73-6,61 (m, 1H), 5,14-5,00 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,82 (t, $J=5,8$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,66-3,46 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ола (214b)

Соединение 214b получали из (3R,5S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ола (214a) (300 мг, 1,12 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (42 мл, отношение: 5:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (334 мг, 1,34 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (153 мг, 0,17 ммоль), X-Phos (213 мг, 0,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (1273 мг, 3,91 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 50 г), при элюировании с помощью CH₃CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ол (214b) (395 мг, 74% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,37 (s, 1H), 7,92 (bs, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,65 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 1H), 5,42 (brs, 2H, способный обмениваться с D₂O), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H); MS (ES⁺): 482,3 (M+1); (ES⁻): 470,4 (M-1).

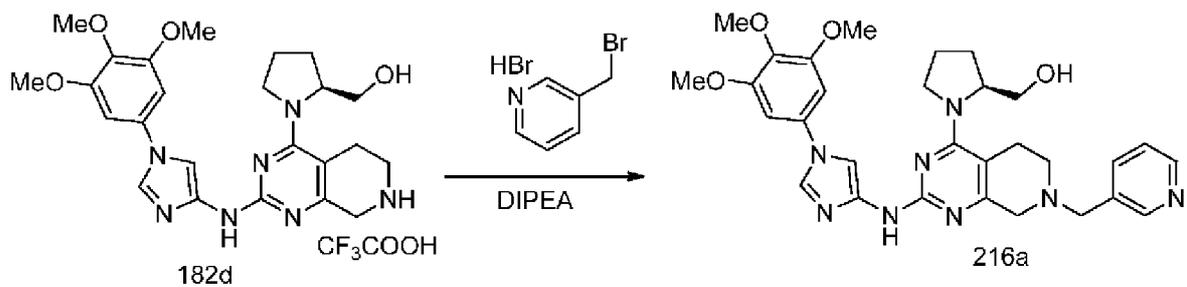
Схема 215



Получение (S)-(1-(7-(4-(трифторметил)бензил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (215a)

При перемешивании к суспензии (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d) (119 мг, 0,2 ммоль, 2,2,2-трифторацетат), 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (96 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 25 г), при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] и получали (S)-(1-(7-(4-(трифторметил)бензил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (215a) (47 мг, 37% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,67 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,88 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,74 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,68-4,46 (m, 5H), 4,31-4,01 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,53-3,36 (m, 2H), 3,37-3,16 (m, 2H), 3,13-2,90 (m, 1H), 2,10-1,78 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -61,19; MS (ES⁺): 640,4 (M+1), (ES⁻): 674,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,4%.

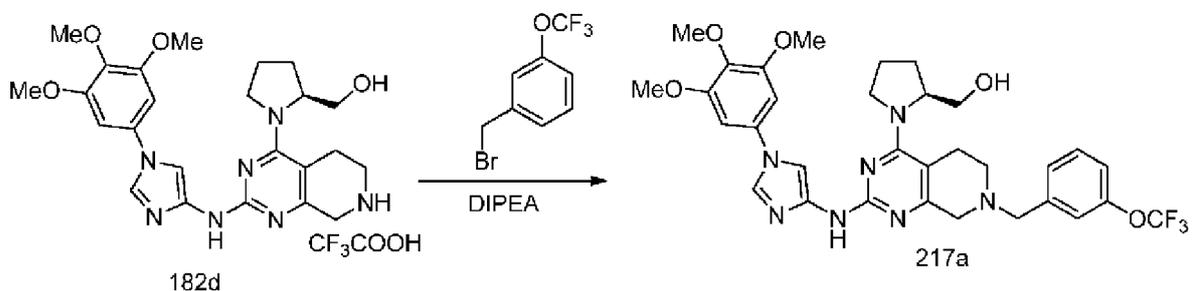
Схема 216



Получение (S)-(1-(7-(пиридин-3-илметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (216a)

При перемешивании к суспензии (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d) (119 мг, 0,2 ммоль, 2,2,2-трифторацетат), 3-(бромметил)пиридингидробромида (101 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 25 г, при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил)] и получали (S)-(1-(7-(пиридин-3-илметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (216a) (19 мг, 17% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,27 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,16 (s, 1H), 9,01-8,86 (m, 1H), 8,75 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,21-4,60 (m, 3H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 2H), 3,37-3,16 (m, 2H), 3,15-2,90 (m, 1H), 2,15-1,73 (m, 4H); MS (ES $^+$): 573,4 (M+1), 595,4 (M+Na), (ES $^-$): 607,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,09%.

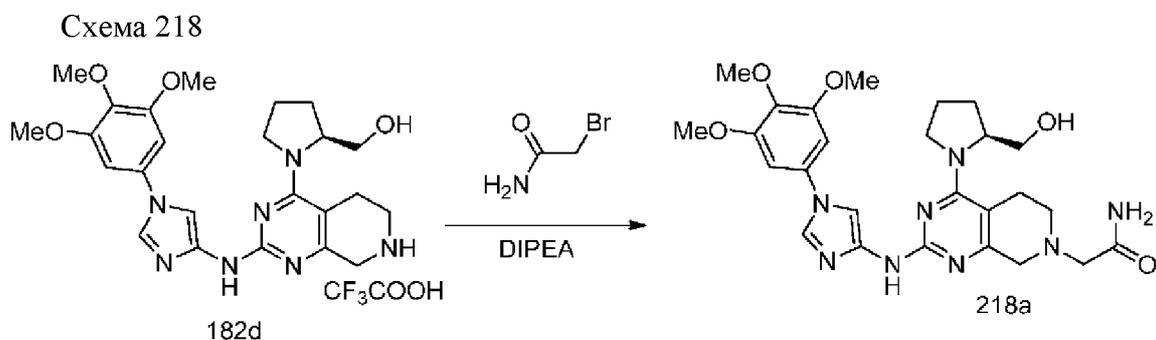
Схема 217



Получение (S)-(1-(7-(3-(трифторметокси)бензил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (217a)

При перемешивании к суспензии (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d) (119 мг, 0,2 ммоль, 2,2,2-трифторацетат), 1-(бромметил)-3-

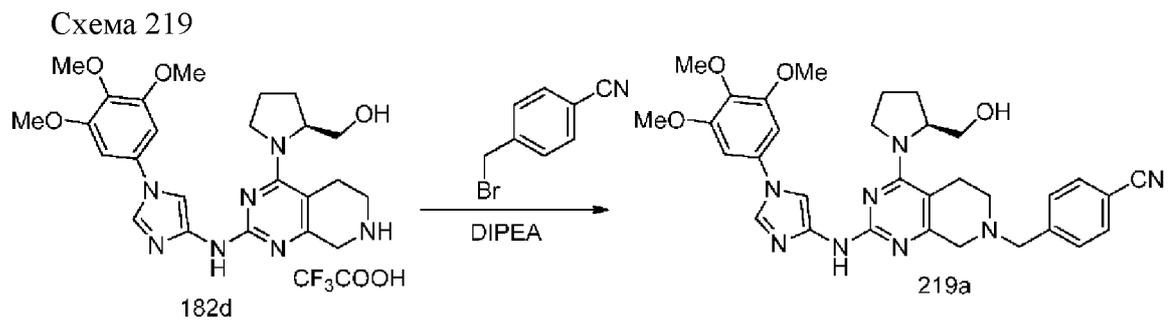
(трифторметокси)бензола (102 мг, 0,40 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 25 г, при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] и получали (S)-(1-(7-(3-(трифторметокси)бензил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (217a) (55 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,68 (s, 1H), 7,77 (d, J=16,6 Гц, 3H), 7,64 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,67-4,47 (m, 2H), 4,48-4,00 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 1H), 3,37-3,08 (m, 1H), 3,11-2,78 (m, 1H), 1,94 (d, J=17,5 Гц, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -56,66 ; MS (ES+): 656,4 (M+1), 678,3 (M+Na), 690,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC 97,5%.



Получение (S)-2-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)ацетамида (218a)

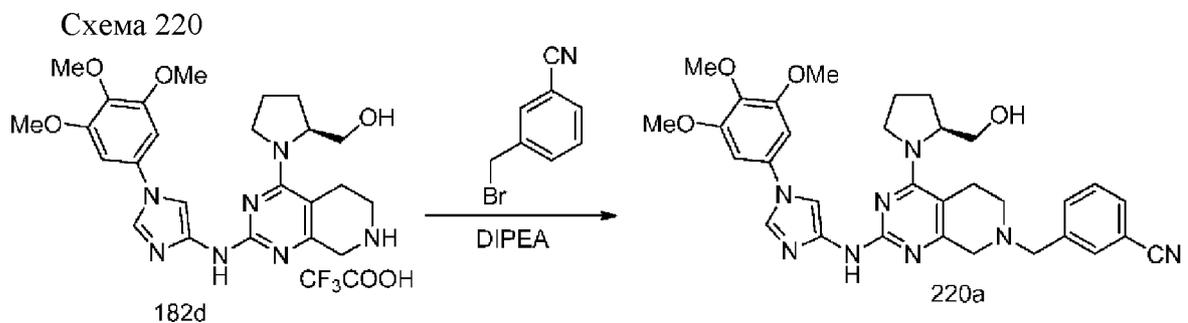
При перемешивании к суспензии (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d) (119 мг, 0,2 ммоль, 2,2,2-трифторацетат), 2-бромацетамида (55 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 25 г), при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] и получали (S)-2-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)ацетамид (218a) (32 мг, 30% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,16 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,68 (s, 1H), 8,10 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,77 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,74 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,68-4,45 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,29-3,99 (m, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,49 (m,

2H), 3,49-3,27 (m, 2H), 3,27-3,10 (m, 1H), 3,09-2,91 (m, 1H), 2,07-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 539,3 (M+1), 561,3 (M+Na), (ES-): 573,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,3%.



Получение (S)-4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)метил)бензонитрила (219a)

При перемешивании к суспензии (S)-1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d) (119 мг, 0,2 ммоль, 2,2,2-трифторацетат), 4-(бромметил)бензонитрила (78 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 25 г), при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] и получали (S)-4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)метил)бензонитрил (219a) (52 мг, 44% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 -D $_2$ O) δ 8,78 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,70-4,49 (m, 3H), 4,33-4,09 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,55-3,37 (m, 2H), 3,37-3,23 (m, 2H), 3,19-2,98 (m, 1H), 1,94 (tt, J=18,8, 8,8 Гц, 4H); MS (ES+): 597,4 (M+1), (ES-): 631,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,2%.

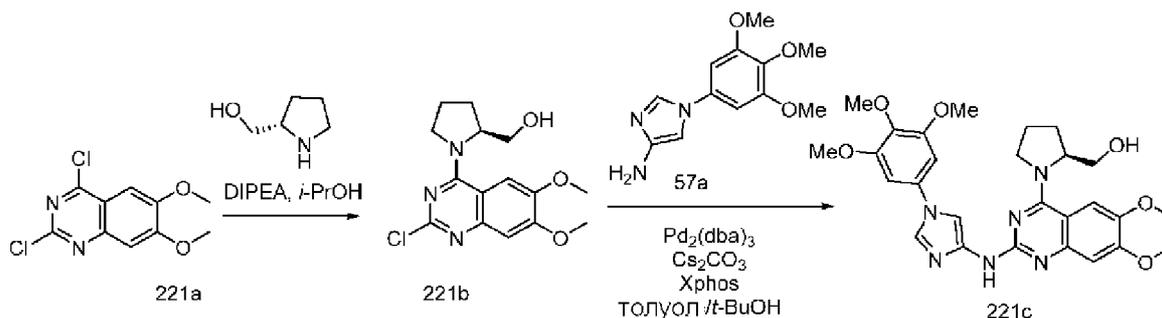


Получение (S)-3-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)метил)бензонитрила (220a)

При перемешивании к суспензии (S)-1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-иламино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (182d) (119 мг, 0,2 ммоль, 2,2,2-трифторацетат), 3-(бромметил)бензонитрила (78 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 25 г), при элюировании с помощью 0,1% HCl и ацетонитрил] и получали (S)-3-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)метил)бензонитрил (220a) (56 мг, 47% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=14,3, 6,1 Гц, 2H), 7,02 (s, 2H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,33-4,01 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,51 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 2H), 3,38-3,20 (m, 2H), 3,20-2,91 (m, 1H), 2,10-1,75 (m, 4H); MS (ES+) 597,5 (M+1); Чистота по данным HPLC: 91,15%.

Схема 221



Получение (S)-1-(6,7-диметокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (221c)

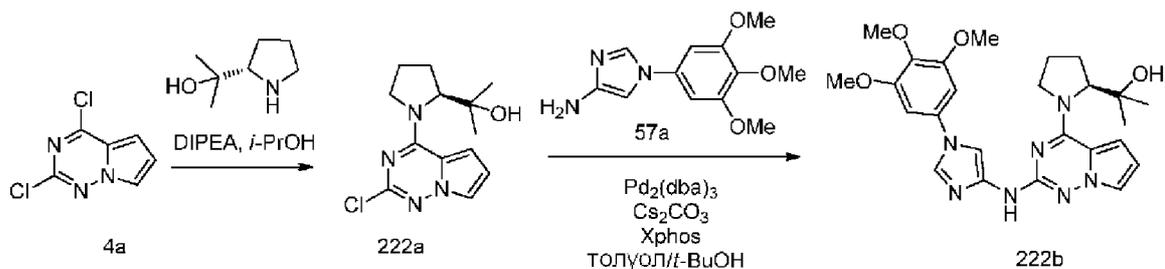
Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (221b)

Соединение 221b получали из 2,4-дихлор-6,7-диметоксихиназолина (221a) (1,0 г, 3,86 ммоль; CAS # 27631-29-4) в IPA (40 мл), (S)-пирролидин-2-илметанола (390 мг, 3,86 ммоль), DIPEA (1,35 мл, 7,72 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-1-(2-хлор-6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (221b) (1 г, 80% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,51 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,86 (t, J=5,5 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 4,62-4,50 (m, 1H), 4,16-4,00 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,74-3,51 (m, 2H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,93-1,75 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6,7-диметокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (221c)

Соединение 221с получали из (S)-(1-(2-хлор-6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (221b) (350 мг, 1,08 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (40 мл, отношение: 5:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (323 мг, 1,30 ммоль), Pd₂(dba)₃ (148 мг, 0,16 ммоль), X-Phos (206 мг, 0,43 ммоль) и Cs₂CO₃ (881 мг, 2,7 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 50 г), при элюировании с помощью CH₃CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(6,7-диметокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (221с) (286 мг, 49% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (d, J=2,9 Гц, 9H), 3,86-3,79 (m, 5H), 2,29-1,96 (m, 4H); MS (ES⁺): 537,4 (M+1); (ES⁻): 535,4 (M-1); Чистота по данным HPLC: 97,62%.

Схема 222



Получение

(S)-2-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)пропан-2-ола (222b)

Стадия 1: Получение (S)-2-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)пропан-2-ола (222a)

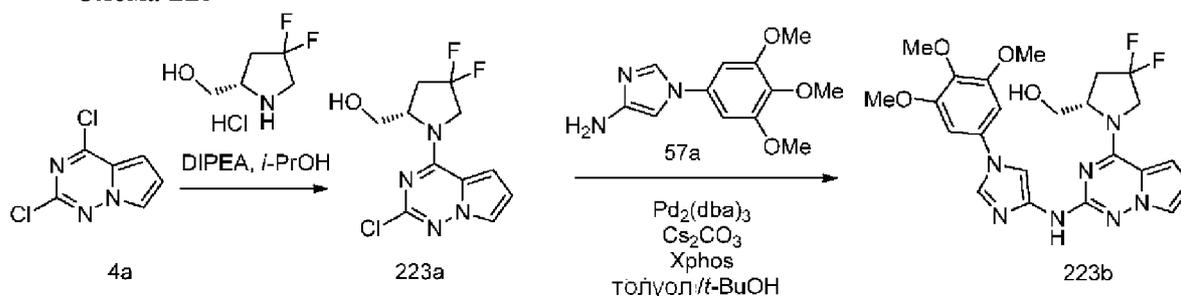
Соединение 222a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (300 мг, 1,6 ммоль) в IPA (10 мл), (S)-2-(пирролидин-2-ил)пропан-2-ола (206 мг, 1,6 ммоль), DIPEA (0,56 мл, 3,19 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-50%] (S)-2-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)пропан-2-ол (222a) (260 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (s, 1H), 7,02 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,74-6,61 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,75-4,61 (m, 1H), 4,15-3,91 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-2-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)пропан-2-ола (222b)

Соединение 222b получали из (S)-2-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)пропан-2-ола (222a) (250 мг, 0,89 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (40 мл, отношение: 5:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина

(57a) (266 мг, 1,07 ммоль), Pd₂(dba)₃ (122 мг, 0,13 ммоль), X-Phos (170 мг, 0,36 ммоль) и Cs₂CO₃ (725 мг, 2,23 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 50 г), при элюировании с помощью CH₃CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-2-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)пропан-2-ол (222b) (138 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,29 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,70 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,64-6,51 (m, 1H), 4,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,16-3,95 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 2,29-2,11 (m, 1H), 2,07-1,79 (m, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); MS (ES⁺): 494,4 (M+1); 516,4 (M+Na); (ES⁻): 528,4 (M+Cl).

Схема 223



Получение (S)-(4,4-дифтор-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (223b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (223a)

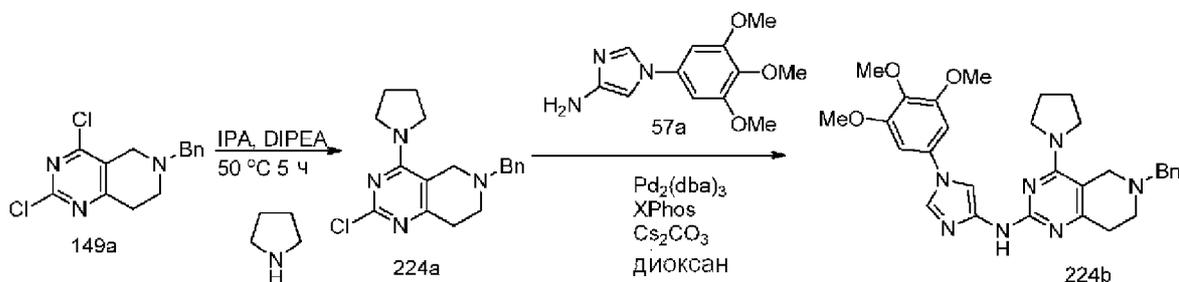
Соединение 223a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (1,30 г, 6,91 ммоль) в IPA (10 мл), (S)-(4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанолгидрохлорида (1,2 г, 6,91 ммоль), DIPEA (3,62 мл, 20,74 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании этилацетатом в гексане в диапазоне 0-50%] (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (223a) (1,5 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,37-5,00 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,89-4,61 (m, 1H), 4,52-4,21 (m, 2H), 3,79-3,53 (m, 2H), 2,81-2,57 (m, 2H).

Стадия 2: Получение (S)-(4,4-дифтор-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (223b)

Соединение 223b получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (223a) (250 мг, 0,87 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (20 мл, отношение: 5:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (259 мг, 0,87 ммоль), Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль), X-Phos (165 мг, 0,35 ммоль) и

Cs_2CO_3 (705 мг, 2,17 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 50 г), при элюировании с помощью CH_3CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(4,4-дифтор-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (223b) (233 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,69 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,63-6,53 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,52-4,20 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,77-3,64 (m, 5H), 2,78-2,54 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO) δ -95,62; MS (ES+): 502,3 (M+1); 524,3 (M+Na), (ES-): 536,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,45%.

Схема 224



Получение 6-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-амина (224b)

Стадия 1: Получение 6-бензил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (224a)

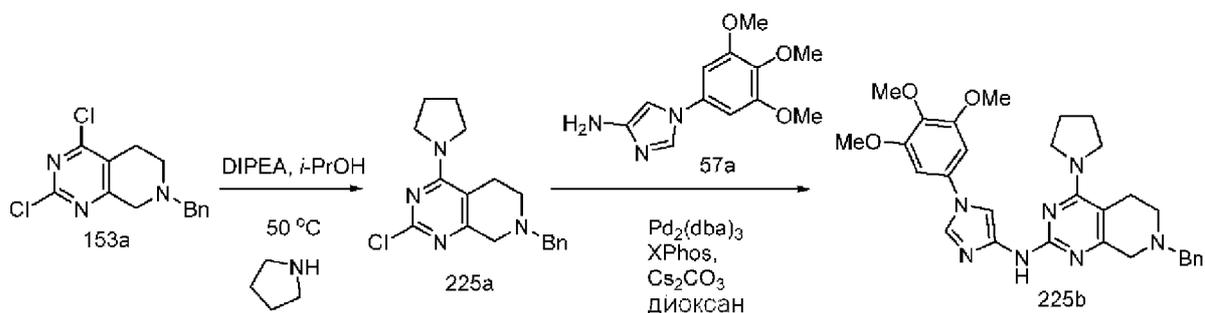
Соединение 224a получали из 6-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (149a) (0,5 г, 1,7 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием пирролидина (0,121 г, 1,700 ммоль) и DIPEA (0,89 мл, 5,1 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью (9:1) этилацетат/метанол в гексанах) 6-бензил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин (224a) (430 мг, 77% выход) в виде твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42-7,19 (m, 5H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,58-3,44 (m, 4H), 2,65 (s, 4H), 1,89-1,72 (m, 4H).

Стадия 2: Получение 6-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-амина (224b)

Соединение 224b получали из 6-бензил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (224a) (0,33 г, 1 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (287 мг, 1,15 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл)

по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 6-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-амин (224b) (72 мг, 13% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,44 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,39 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 4,65-4,00 (m, 4H), 3,86 (s, 6H), 3,85-3,69 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,37-3,01 (m, 4H), 2,06-1,74 (m, 4H); MS (ES+): 542,4 (M+1), (ES-): 576,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 95,59%.

Схема 225



Получение 7-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин (225b)

Стадия 1: Получение 7-бензил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (225a)

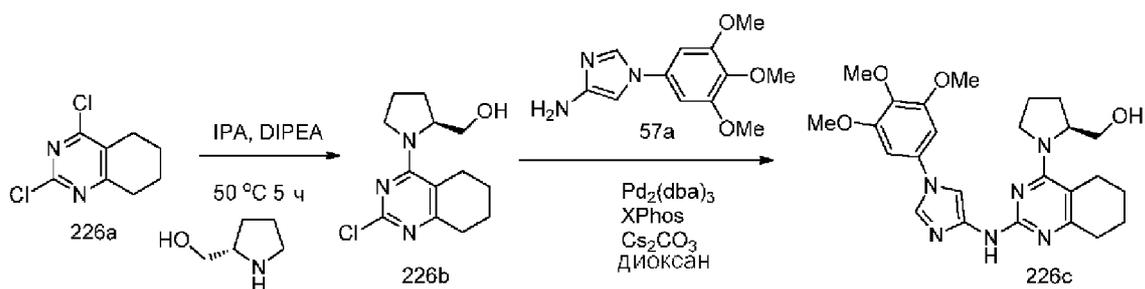
Соединение 225a получали из 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (153a) (0,5 г, 1,7 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием пирролидина (121 мг, 1,7 ммоль) и DIPEA (0,89 мл, 5,1 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM] 7-бензил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин (225a) (350 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,41-7,20 (m, 5H), 3,69-3,56 (m, 6H), 3,34 (m, 2H), 2,89 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,58 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H); MS (ES+) 329,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 7-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин (225b)

Соединение 225b получали из 7-бензил-2-хлор-4-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (225a) (0,33 г, 1 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (287 мг, 1,15 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с

помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 7-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин (225b) (115 мг, 21% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$) δ 8,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 6,92 (s, 2H), 4,50-4,30 (m, 2H), 4,15-3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,83-3,74 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,58-3,41 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 4H); MS (ES⁺): 542,4 (M+1); Чистота по данным HPLC: 96,69%.

Схема 226



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (226с)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (226b)

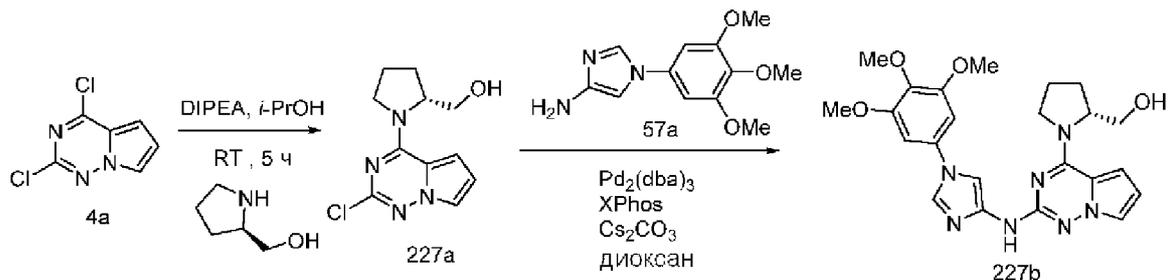
Соединение 226b получали из 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (226a) (0,5 г, 2,46 ммоль, CAS# 1127-85-1) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,25 г, 2,46 ммоль) и DIPEA (1,29 мл, 7,39 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в хлороформе (от 0 до 50%) (S)-1-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (226b) (350 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 4,67 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,41-4,23 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,79-2,53 (m, 4H), 1,89 (m, 6H), 1,77-1,29 (m, 2H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (226с)

Соединение 226с получали из (S)-1-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (226b) (1,0 г, 3,73 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (1,07 г, 4,29 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 801 мг, 1,68 ммоль), карбоната цезия (3,65 г, 11,2 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (513 мг, 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой

[(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (226с) (665 мг, 37% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,93 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,64 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 6H), 3,67 (d, $J=1,4$ Гц, 3H), 3,57-3,38 (m, 2H), 2,84-2,57 (m, 4H), 2,07-1,74 (m, 6H), 1,72-1,39 (m, 2H); MS (ES+): 481,3 (M+1), (ES-): 515,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,05%.

Схема 227



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (227b)

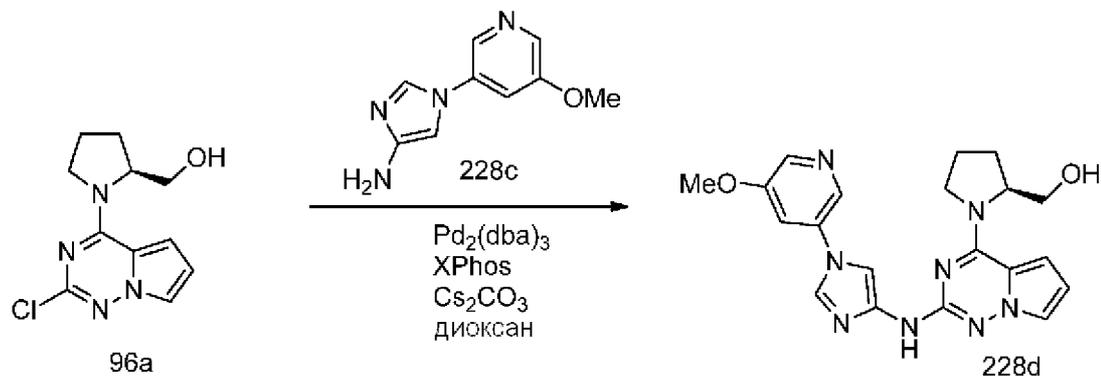
Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (227a) К раствору 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (0,5 г, 2,7 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) добавляли (R)-пирролидин-2-илметанол (0,27 г, 2,66 ммоль), DIPEA (1,39 мл, 8,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме и получали (R)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (227a) (0,43 г, 64% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,70 (dd, $J=2,6, 1,4$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=4,7, 1,6$ Гц, 1H), 6,80-6,57 (m, 1H), 5,15 (t, $J=5,7$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,87 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,8$ Гц, 1H), 4,05-3,82 (m, 1H), 3,72-3,39 (m, 2H), 2,22-1,84 (m, 4H); MS (ES+): 253,3, (M+1); MS (ES-): 287,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (227b)

Соединение 227b получали из (R)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (227a) (253 мг, 1 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (287 мг, 1,15 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-

ил)пирролидин-2-ил)метанол (227b) (178 мг, 38% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,35 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,85 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,67-4,36 (m, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,61-3,31 (m, 2H), 2,21-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 466,3 (M+1), 488,3 (M+Na), (ES-): 500,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,29%.

Схема 228



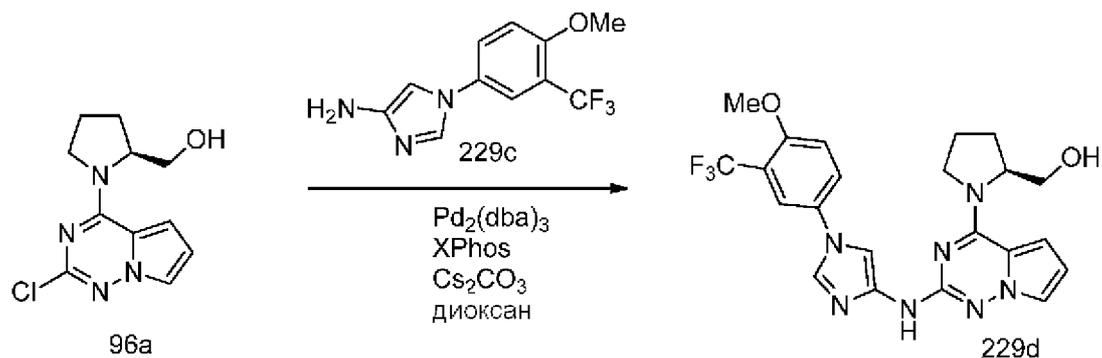
Получение

(S)-1-(2-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-

ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (228d)

Соединение 228d получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1 ммоль), 1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-амина (228c) (238 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дидецил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH $_2$ Cl $_2$], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(2-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (228d) (160 мг, 39% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,02 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,88 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,74-3,36 (m, 2H), 2,23-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 407,3 (M+1), 429,3 (M+Na), (ES-): 405,1 (M-1); Чистота по данным HPLC: 99,51%.

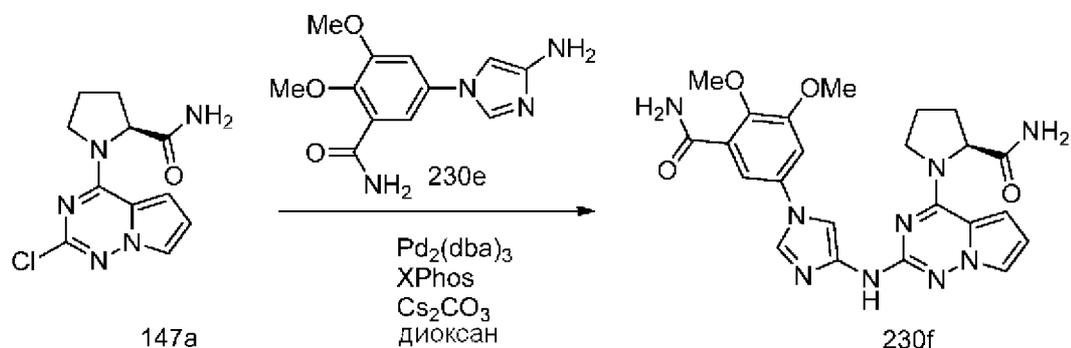
Схема 229



Получение (S)-1-(2-((1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (229d)

Соединение 229d получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1 ммоль), 1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-амина (229c) (322 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(2-((1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (229d) (225 мг, 48% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96-3,71 (m, 2H), 3,67 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,23-1,82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -61,08; MS (ES+): 474,3 (M+1), 496,2 (M+Na), (ES-): 508,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,86%.

Схема 230

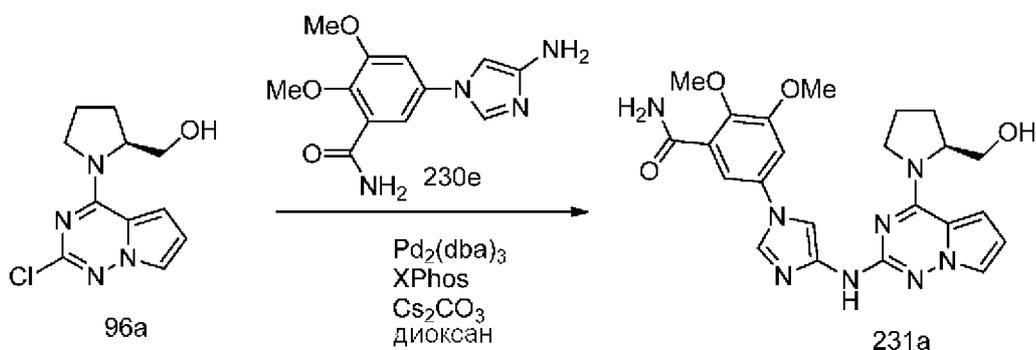


Получение (S)-1-(2-((1-(3-карбамоил-4,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (230f)

Соединение 230f получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (147a) (400 мг, 1,5 ммоль), 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-

2,3-диметоксибензамида (230e) (550 мг, 2,10 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 287 мг, 0,6 ммоль), карбоната цезия (1470 мг, 4,51 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (206 мг, 0,225 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (20 г), при элюировании метанолом в CH₂Cl₂], (S)-1-(2-((1-(3-карбамоил-4,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (230f) (80 мг, 12% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,30-7,00 (m, 1H), 6,90-6,73 (m, 1H), 6,71-6,42 (m, 1H), 4,85-4,66 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87-3,72 (m, 4H), 2,20-1,93 (m, 4H). MS (ES⁺): 492,3 (M+1), 514,3 (M+Na); MS (ES⁻): 490,3 (M-1), 526,4 (M+Cl).

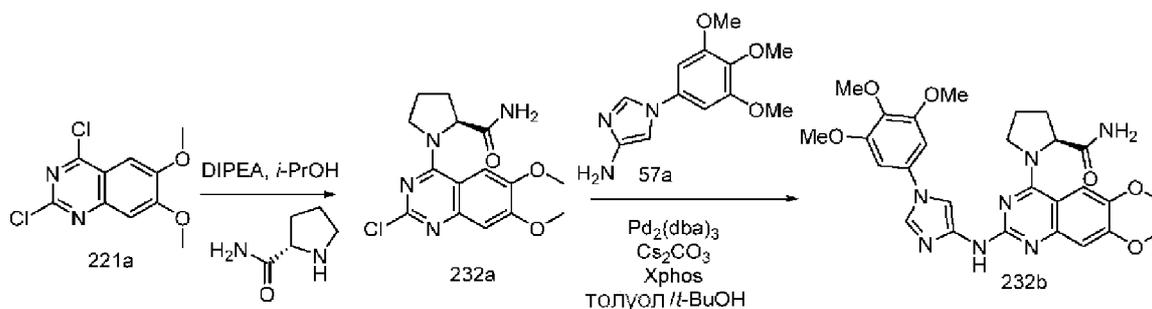
Схема 231



Получение (S)-5-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамида (231a)

Соединение 231a получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (400 мг, 1,5 ммоль), 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамида (230e) (0,52 г, 2,21 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,30 г, 0,63 ммоль), карбоната цезия (1,54 г, 4,74 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,22 г, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (20 г), при элюировании с помощью 0-10% метанола в CH₂Cl₂], (S)-5-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамид (231a) (80 мг, 11% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,63 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J=4,5 Гц, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,39 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,47 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80 (m, 7H), 2,21-1,79 (m, 4H); MS (ES⁺): 501,3 (M+Na); MS (ES⁻): 477,4 (M-1).

Схема 232



Получение (S)-1-(6,7-диметокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (232b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (232a)

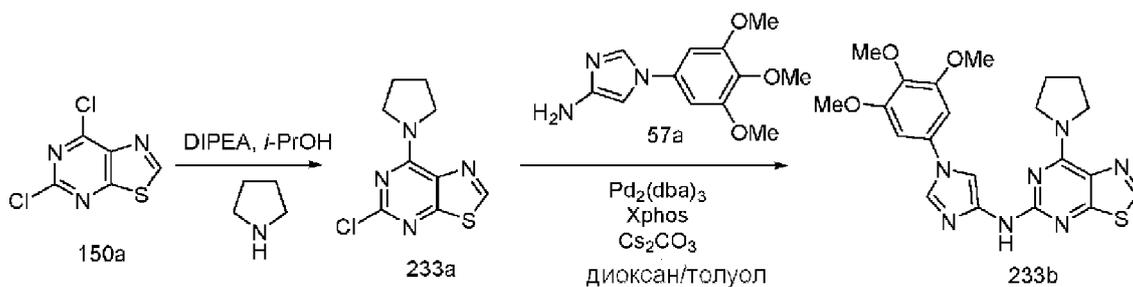
Соединение 232a получали из 2,4-дихлор-6,7-диметоксихиназолина (221a) (1,0 г, 3,86 ммоль) в IPA (40 мл), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (441 мг, 3,86 ммоль), DIPEA (1,35 мл, 7,72 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-50%] (S)-1-(2-хлор-6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (232a) (1,1 г, 85% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 1H), 2,06-1,80 (m, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6,7-диметокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (232b)

Соединение 232b получали из (S)-1-(2-хлор-6,7-диметоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (232a) (350 мг, 1,04 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (40 мл, отношение: 3:2) с использованием 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (311 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), Pd₂(dba)₃ (143 мг, 0,16 ммоль), X-Phos (198 мг, 0,42 ммоль) и Cs₂CO₃ (847 мг, 2,6 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью CH₃CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%]

(S)-1-(6,7-диметокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (232b) (23 мг, 4% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,71 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,44 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,28 (s, 1H), 7,89-7,52 (m, 3H), 7,32-7,02 (m, 4H, 1H способен обмениваться с D₂O), 4,96-4,81 (m, 1H), 4,58-4,38 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 3H); MS (ES⁻): 548,8 (M-1): 584,4 (M+Cl).

Схема 233



Получение 7-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-амина (233b)

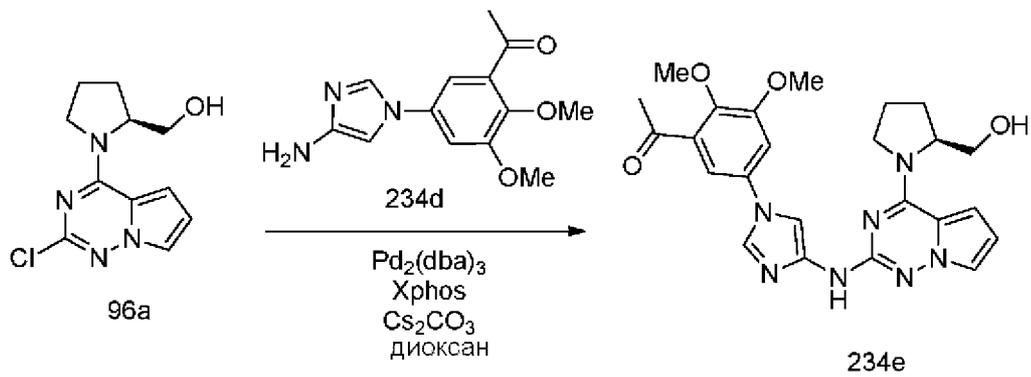
Стадия 1: Получение 5-хлор-7-(пирролидин-1-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидина (233a)

Соединение 233a получали из 5,7-дихлортриазоло[5,4-d]пиримидина (150a) (0,5 г, 2,43 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием пирролидина (0,2 мл, 2,43 ммоль) и DIPEA (1,27 мл, 7,28 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM в метаноле (от 0 до 30%)] 5-хлор-7-(пирролидин-1-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин (233a) (0,45 г, 77% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 241,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 7-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-амина (233b)

Соединение 233b получали из 5-хлор-7-(пирролидин-1-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидина (233a) (0,3 г, 1,25 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (310 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,36 г, 0,75 ммоль), карбоната цезия (1,22 г, 3,74 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,34 г, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и толуоле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] 7-(пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-амин (233b) (20 мг, 3% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,70-6,90 (m, 4H), 4,35-4,02 (m, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,17-1,78 (m, 4H). MS (ES+): 454,3 (M+1).

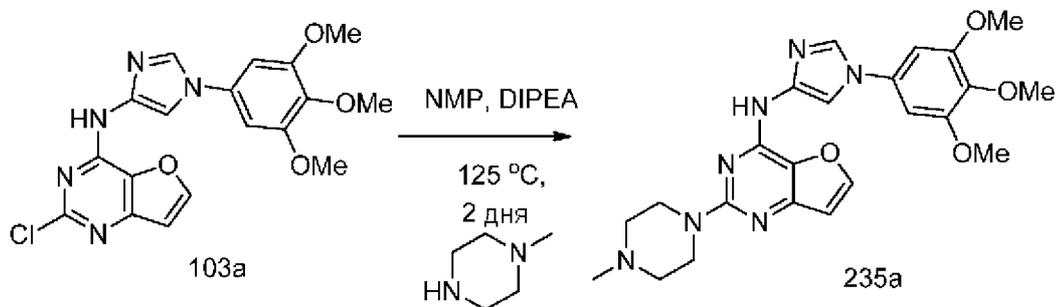
Схема 234



Получение (S)-1-(5-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (234e)

Соединение 234e получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (300 мг, 1,18 ммоль), 1-(5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (234d) (0,37 г, 1,42 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,230 г, 0,47 ммоль), карбоната цезия (1,16 г, 3,56 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,16 г, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (20 г), при элюировании с помощью 0-10% метанола в CH_2Cl_2] соединение (234e) (70 мг, 12% выход), свободное основание в виде почти белого твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(5-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанон (234e) (15 мг), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,03-6,79 (m, 1H), 6,65-6,48 (m, 1H), 4,73-4,29 (m, 1H), 4,17-3,28 (m, 10H), 2,61 (s, 3H), 2,23-1,81 (m, 4H). MS (ES+): 478,3 (M+1); MS (ES-): 512,3 (M+Cl).

Схема 235

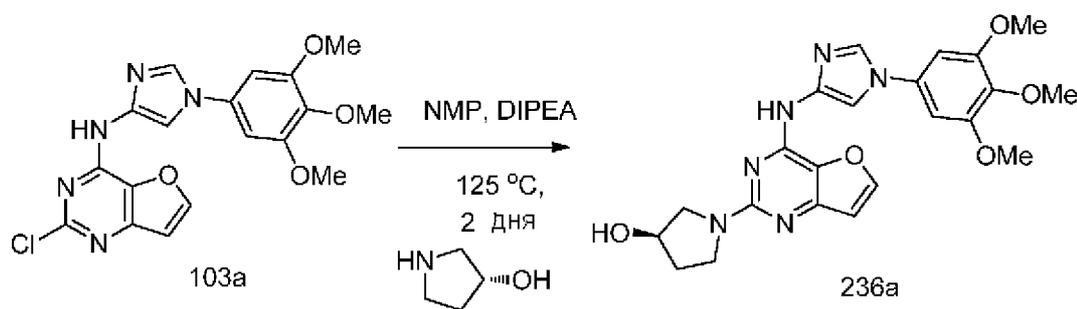


Получение 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (235a)

Соединение 235a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амин

(103a) (300 мг, 0,75 ммоль) и 1-метилпиперазина (299 мг, 2,99 ммоль) в NMP (6 мл) с использованием DIPEA (0,39 мл, 2,24 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки соединение 235a в виде твердого вещества, которое смешивали с HCl (1%) в ацетонитриле и лиофилизировали и получали 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (235a) (183 мг, 53% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (s, 2H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,17-7,99 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,20-6,93 (m, 3H), 4,76 (d, J=14,0 Гц, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,74-3,58 (m, 5H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,78 (d, J=4,1 Гц, 3H); MS (ES $^+$) 466,3 (M+1); (ES $-$) 500,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 95,54%.

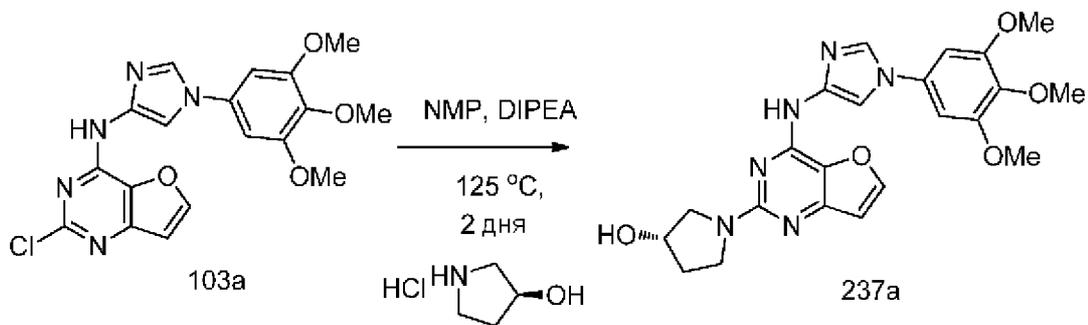
Схема 236



Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ола (236a)

Соединение 236a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (300 мг, 0,75 ммоль) и (R)-пирролидин-3-ола (260 мг, 2,99 ммоль) в NMP (6 мл) с использованием DIPEA (0,78 мл, 4,48 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол (236a) (59 мг, 18% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,33 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,96 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08-7,95 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,51-4,45 (m, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,78-3,63 (m, 5H), 2,20-1,81 (m, 2H); MS (ES $^+$): 453,3 (M+1); (ES $-$): 451,6 (M-1); Чистота по данным HPLC, 96,88%.

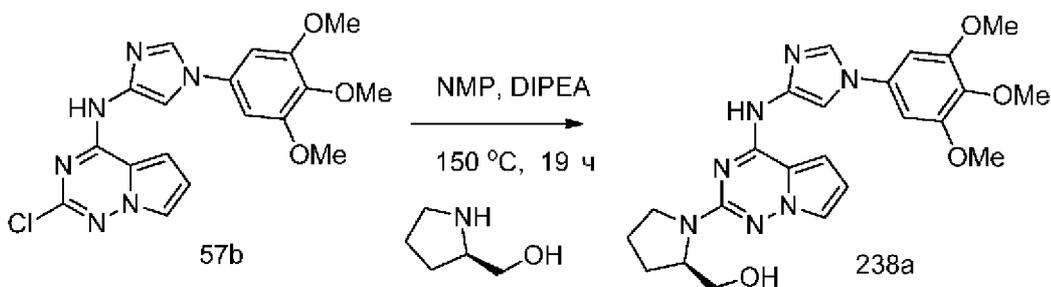
Схема 237



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ола (237a)

Соединение 237a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (300 мг, 0,75 ммоль) и (S)-пирролидин-3-ол-гидрохлорида (369 мг, 2,99 ммоль) в NMP (6 мл) с использованием DIPEA (0,78 мл, 4,48 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол (237a) (43 мг, 13% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,95 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13-7,89 (m, 1H), 7,07-6,89 (m, 3H), 4,57-4,26 (m, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,76-3,62 (m, 5H), 2,19-1,79 (m, 2H); MS (ES $^+$): 453,3 (M+1); (ES $^-$): 487,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 96,60%.

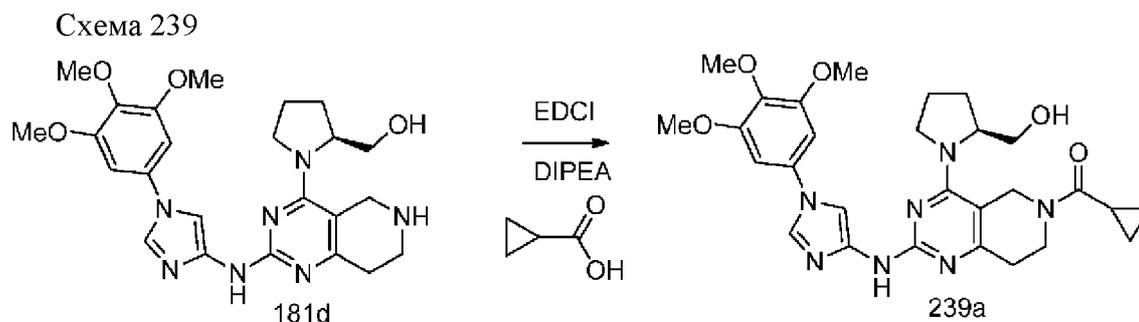
Схема 238



Получение (R)-1-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (238a)

Соединение 238a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (2 г, 4,99 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (1,97 мл, 19,96 ммоль) в NMP (10 мл) с использованием DIPEA (5,23 мл, 29,9 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 30%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-

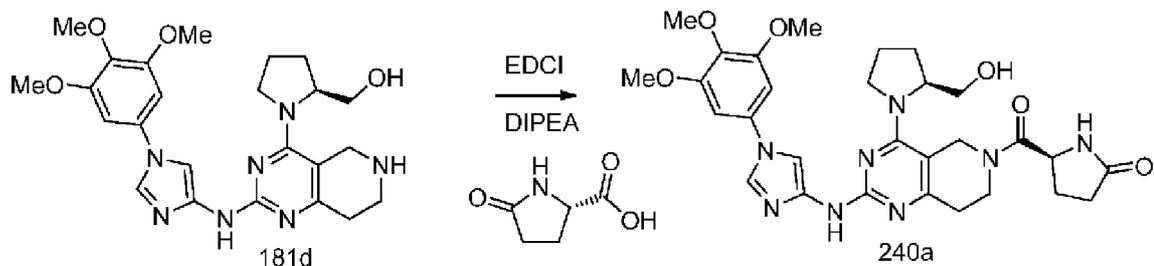
(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (238a) (1,35 г, 58% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=4,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J=1,2$ Гц, 2H), 6,42 (ddd, $J=4,5, 2,4, 1,3$ Гц, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,76-3,66 (m, 4H), 3,60-3,25 (m, 3H), 2,15-1,68 (m, 4H). MS (ES+): 466,3 (M+1), 488,3 (M+Na); MS (ES-): 464,2 (M-1), 500,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 96,69%.



Получение (S)-циклопропил(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)метанона (239a)

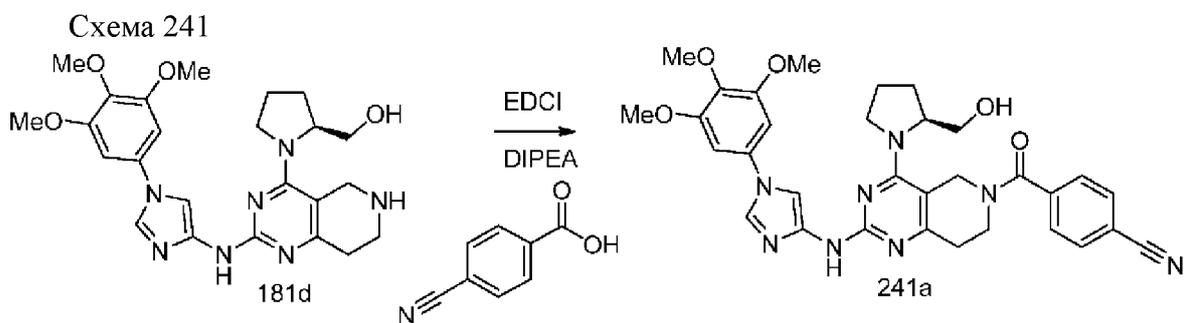
К раствору (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (181d) (179 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли циклопропанкарбоновую кислоту (0,036 мл, 0,450 ммоль), EDCI (86 мг, 0,450 ммоль) и DIPEA (0,210 мл, 1,200 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали рассолом (2×20 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 25 г, при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (S)-циклопропил(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)метанон (239a) (95 мг, 58% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,23 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,27 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,43 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,15-4,78 (m, 2H), 4,78-4,39 (m, 2H), 4,27-4,07 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,84-3,55 (m, 5H), 3,55-3,39 (m, 2H), 2,97-2,65 (m, 2H), 2,22-2,01 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 4H), 0,85-0,63 (m, 4H); MS (ES+): 550,4 (M+1), (ES-): 584,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,49.

Схема 240



Получение (S)-5-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)пирролидин-2-она (240a)

К раствору (S)-5-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (181d) (179 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли (S)-5-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (58,1 мг, 0,45 ммоль), EDCI (86 мг, 0,45 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали рассолом (2×20 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 25 г, при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (S)-5-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)пирролидин-2-он (240a) (41 мг, 23% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,51 (s, 1H), 7,80 (d, J=32,8 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,94 (d, J=15,7 Гц, 1H), 4,84-4,56 (m, 3H), 4,48 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,92-3,78 (m, 8H), 3,75-3,44 (m, 6H), 3,06-2,68 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,03-1,81 (m, 4H); MS (ES⁺): 593,4 (M+1), (ES⁻): 627,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 94,07%.

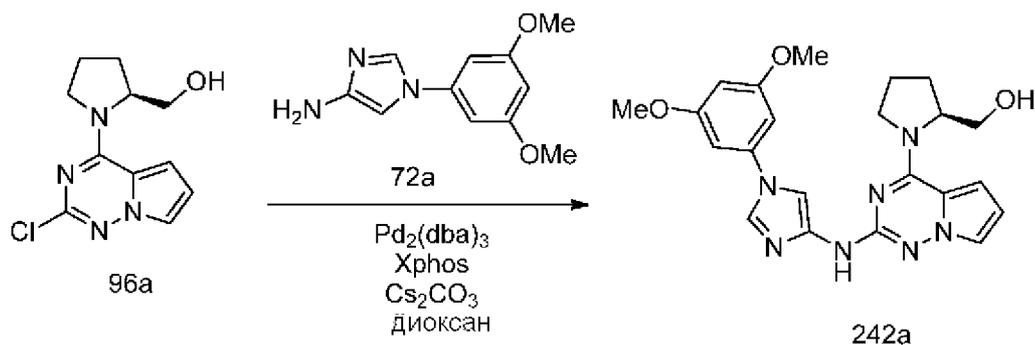


Получение (S)-4-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)бензонитрила (241a)

К раствору (S)-5-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (181d) (179 мг, 0,3

ммоля) в дихлорметане (10 мл) добавляли 4-цианобензойную кислоту (66 мг, 0,45 ммоля), EDCI (86 мг, 0,45 ммоля) и DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоля). Раствор перемешивали при комнатной температуре разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали рассолом (2×20 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 25 г, при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (S)-4-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)бензонитрил (241a) (61 мг, 33% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31-9,94 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,78-7,56 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 5,23-4,87 (m, 1H), 4,87-4,57 (m, 2H), 4,01-3,73 (m, 7H), 3,75-3,66 (m, 3H), 2,12-1,64 (m, 4H), 3,87 (m, 7H), 3,69-3,21 (m, 4H), 3,05-2,61 (m, 2H); MS (ES $^+$): 611,3 (M+1), 633,3 (M+Na), (ES $^-$): 645,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 90,45%.

Схема 242

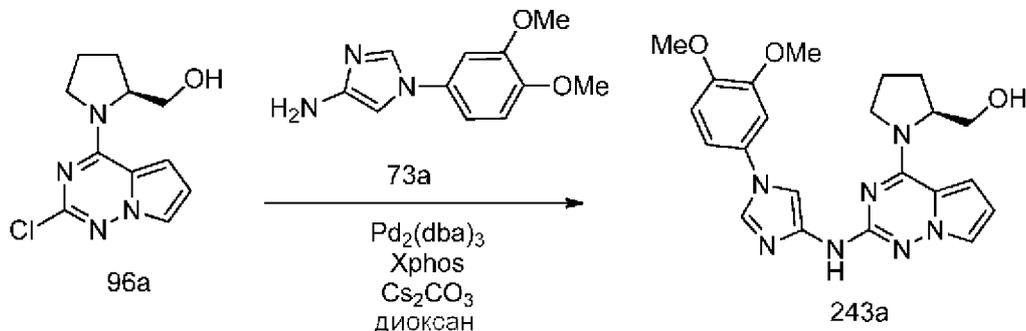


Получение (S)-1-(2-((1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (242a)

Соединение 242a получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоля), 1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (72a) (274 мг, 1,25 ммоля, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоля), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоля) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (137 мг, 0,15 ммоля) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью 0-100% (9:1) смеси этилацетата и метанола в гексанах] соединение (242a), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(2-((1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (242a) (230 мг, 53% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H, способный

обмениваться с D₂O), 9,03 (d, J=18,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,85 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,63 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,58-4,40 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,68-3,32 (m, 4H), 2,09-1,79 (m, 4H); MS (ES⁺): 436,3 (M+1), 458,3 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 99,16%.

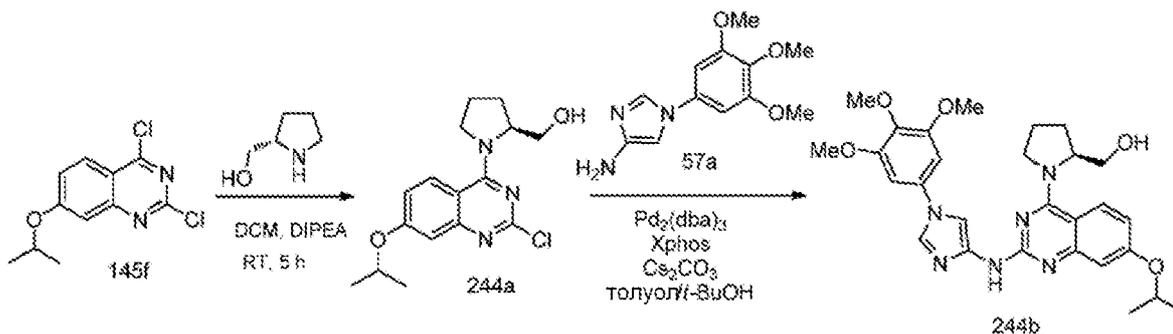
Схема 243



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (243a)

Соединение 243a получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (73a) (274 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане] соединение (243a), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(2-((1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (243a) (160 мг, 37% выход) в виде белой соли с HCl; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,55-9,44 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=4,7 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,63-3,39 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 4H); MS (ES⁺): 436,3 (M+1), 458,3 (M+Na), (ES⁻): 470,3 (M+Cl); HPLC: 95,57%.

Схема 244



Получение (S)-(1-(7-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (244b)

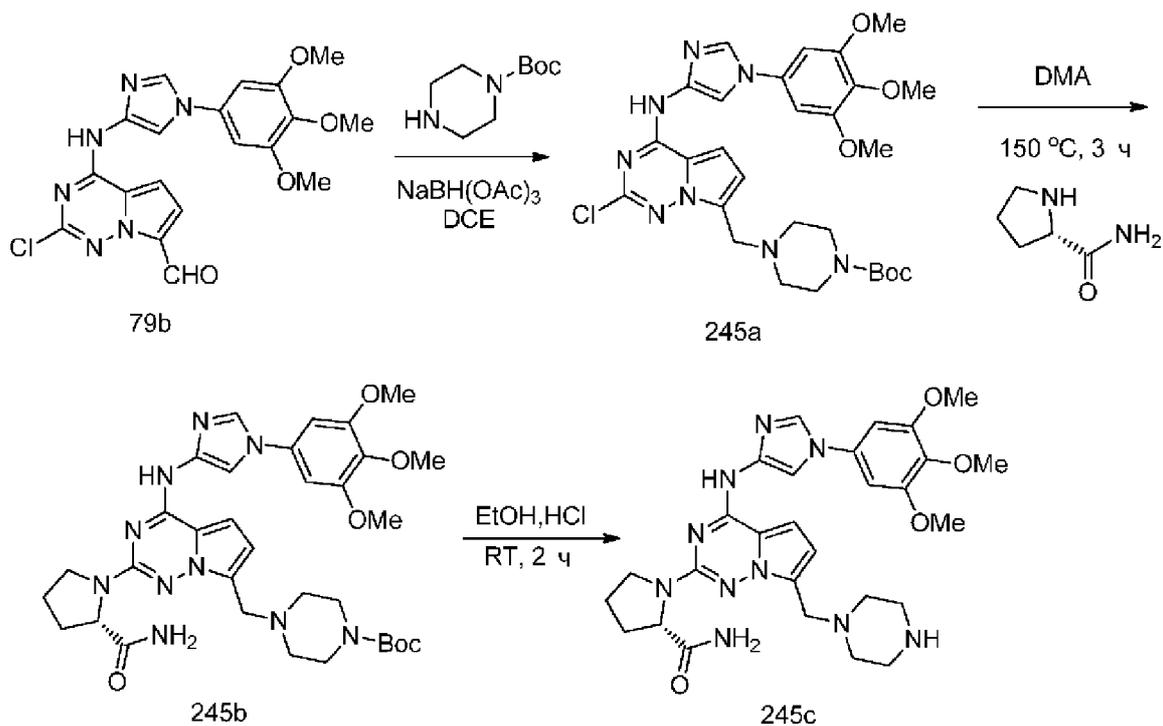
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-7-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (244a)

Соединение 244a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-7-изопропоксихиназолина (145f) (200 мг, 0,77 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием DIPEA (0,4 мл, 3,09 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,39 г, 3,85 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании этилацетатом в н-гексане 0-60%) (S)-(1-(2-хлор-7-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (244a) (0,15 г, 60%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,15 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,15-6,87 (m, 2H), 4,82 (dt, $J=8,0, 5,5$ Гц, 2H), 4,55 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,11-3,74 (m, 1H), 3,61 (q, $J=5,4, 4,4$ Гц, 2H), 2,20-1,62 (m, 4H), 1,32 (dd, $J=6,0, 2,2$ Гц, 6H); MS (ES-): 320,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (244b)

Соединение 244b получали из (S)-(1-(2-хлор-7-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (244a) (500 мг, 1,55 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (580 мг, 2,33 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 290 мг, 0,6 ммоль), карбоната цезия (2020 мг, 6,2 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (210 мг, 0,23 ммоль) в толуоле и t-BuOH (50 мл, отношение 5:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании метанолом в дихлорметане 0-5%] (S)-(1-(7-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (244b) (250 мг, 30% выход), свободное основание в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,83-6,65 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,76 (dt, $J=12,9, 6,5$ Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,93-3,73 (m, 9H), 3,67 (d, $J=9,8$ Гц, 5H), 2,03 (s, 4H), 1,43-1,23 (m, 6H); MS (ES+): 535,4 (M+1), 557,7 (M+Na). Чистота по данным HPLC: 87,35%.

Схема 245



Получение (S)-1-(7-(пиперазин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (245c)

Стадия 1: Получение трет-бутил-4-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (245a)

Соединение 245a получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79b) (2000 мг, 4,67 ммоль) в дихлорэтане (200 мл) с использованием трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,3 мл, 5,13 ммоль), уксусной кислоты (0,54 мл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,56 г, 12,1 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании метанолом в DCM от 0% до 15%) трет-бутил-4-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (245a) (1,2 г, 43% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,22 (s, 1H), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,66 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,88 (s, 9H), 3,81 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,38 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 1,38 (s, 9H); MS (ES⁺): 599,0 (M+1), MS (ES⁻): 597,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-((2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (245b)

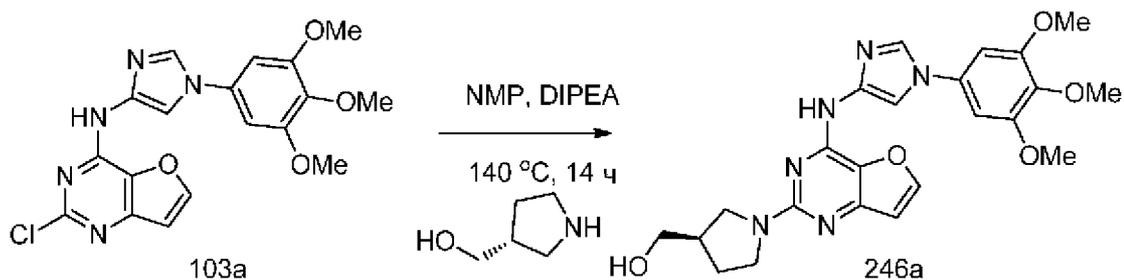
Соединение 245b получали из трет-бутил-4-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (245a) (500 мг, 0,84 ммоль), (S)-пирролидин-2-

карбоксиамида (950 мг, 8,36 ммоль) в DMA (30 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании метанолом в DCM от 0% до 5%) (S)-трет-бутил-4-((2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (245b) (0,22 г, 39%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,22 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=15,2$ Гц, 3H), 6,39 (s, 1H), 4,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=35,0$ Гц, 9H), 3,69 (s, 3H), 2,42 (s, 4H), 2,20 (s, 2H), 1,95 (s, 5H), 1,42 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 1,37 (s, 9H); MS: ES (+): 677,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(7-(пиперазин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (245c)

При перемешивании к раствору (S)-трет-бутил-4-((2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (245b) (200 мг, 0,3 ммоль) в этаноле (2,0 мл) добавляли 4 н. этанольный раствор HCl (2,0 мл, 8,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром собирали фильтрованием, сушили в вакууме и получали (S)-1-(7-(пиперазин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамид (245c) (150 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12,46 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 10,39-9,72 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,32-7,03 (m, 4H), 6,77 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,69-4,47 (m, 2H), 4,46-4,20 (m, 1H), 4,01-3,08 (m, 19H), 2,36-1,74 (m, 4H). MS (ES+): 577,3 (M+1); MS (ES-): 611,2 (M+Cl).

Схема 246

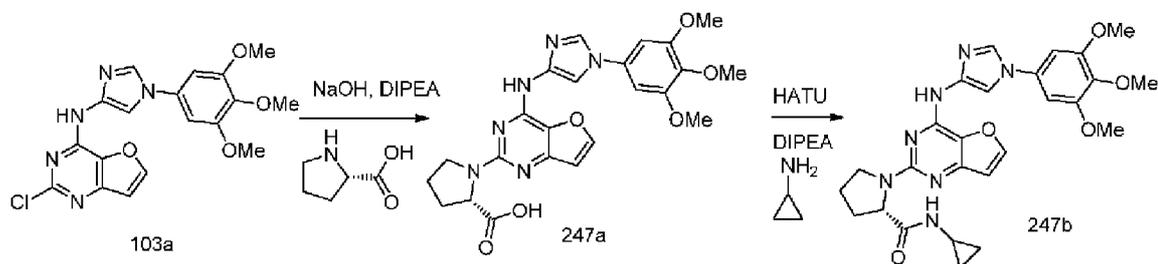


Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанола (246a)

Соединение 246a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (350 мг, 0,87 ммоль) и (R)-пирролидин-3-илметанола (352 мг, 3,48 ммоль) в NMP (4 мл) с использованием DIPEA (0,46 мл, 2,61 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки Соединение 246a свободное основание в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,20 (s, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,73 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,71 (t, $J=5,1$ Гц, 1H, способный

обмениваться с D₂O), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 7H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H); MS (ES⁺): 489,3 (M+Na); (ES⁻): 465,3 (M-1); Чистота по данным HPLC, 97,16%. Свободное основание превращали в соль с HCl с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)метанол (246a) (160 мг, 37% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,18 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 11,95 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,44 (s, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,07-7,94 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,15 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,04-3,77 (m, 8H), 3,75-3,60 (m, 5H), 3,55-3,31 (m, 3H), 2,22-1,69 (m, 2H); MS (ES⁺): 467,3 (M+1); (ES⁻): 501,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 96,98%.

Схема 247



Получение (S)-N-циклопропил-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (247b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (247a)

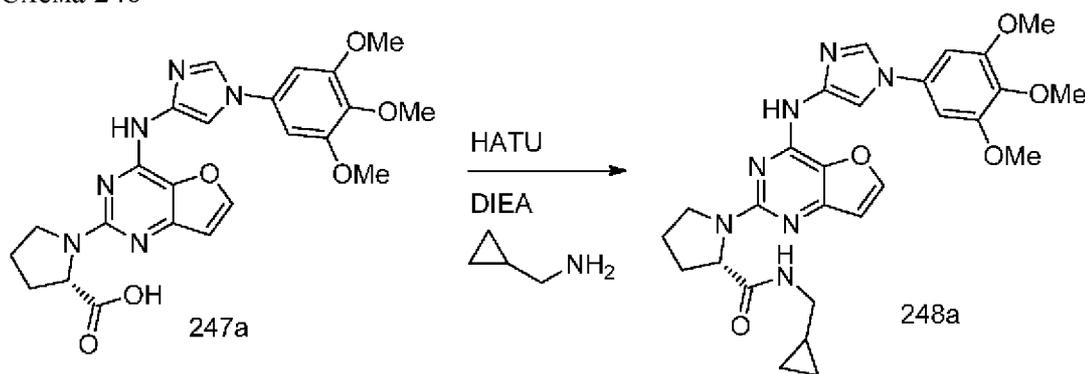
К раствору L-пролина (2,71 г, 23,52 ммоль) и NaOH (0,94 г, 23,52 ммоль) диоксан/вода (10 мл) добавляли (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амин (103a) (1,89 г, 4,7 ммоль), DIPEA (1,23 мл, 7,06 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество NaOH (0,75 г, 18,82 ммоль) в воде (5 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение еще 8 ч. Твердое вещество (исходное вещество) удаляли фильтрованием и фильтрат обрабатывали с помощью HOAc (20 мл). Реакционную смесь и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме и получали (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (247a) (1,68 г, 74,3% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁺): 481,2 (M+1); (ES⁻): 479,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-N-циклопропил-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (247b)

К раствору (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (247a) (250 мг, 0,52 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли циклопропанамин (36 мг, 0,62 ммоль), DIPEA (0,18

мл, 1,04 ммоль), HATU (237 мг, 0,62 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой (3×), рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-N-циклопропил-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (247b) (79 мг, 29% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,68 (bs, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,88 (bs, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21-8,07 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,81 (s, 1H), 7,23-7,06 (m, 3H), 4,59 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,09-3,80 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,36-2,12 (m, 1H), 2,13-1,76 (m, 3H), 0,62-0,36 (m, 2H), 0,36-0,08 (m, 2H); MS (ES $^+$): 520,3 (M+1); 542,3 (M+Na); (ES $^-$): 518,4 (M-1); 554,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC 97,27%.

Схема 248

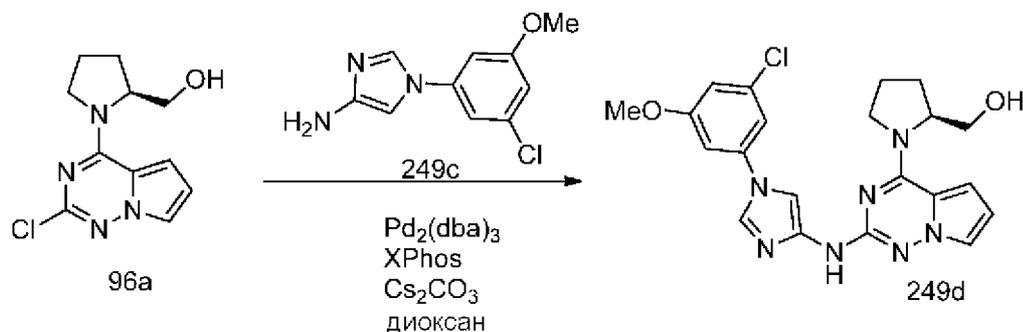


Получение (S)-N-(циклопропилметил)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (248a)

Соединение 248a получали по методике, представленной на схеме 247, из (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (247a) (160 мг, 0,33 ммоль) в DMF (10 мл) с использованием циклопропилметанамина (28,4 мг, 0,4 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,67 ммоль), HATU (152 мг, 0,4 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-N-(циклопропилметил)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (248a) (45 мг, 25% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,80 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,39 (d, J=2,1 Гц, 1H),

8,29 (s, 1H), 8,17-8,07 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,79 (s, 1H), 7,15-7,02 (m, 3H), 4,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,98-3,89 (m, 8H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,16-1,91 (m, 3H), 0,78-0,64 (m, 1H), 0,17-0,04 (m, 2H), -0,03 - -0,11 (m, 2H); MS (ES+): 534,3 (M+1); (ES-): 532,3 (M-1); 568,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC 98,3%.

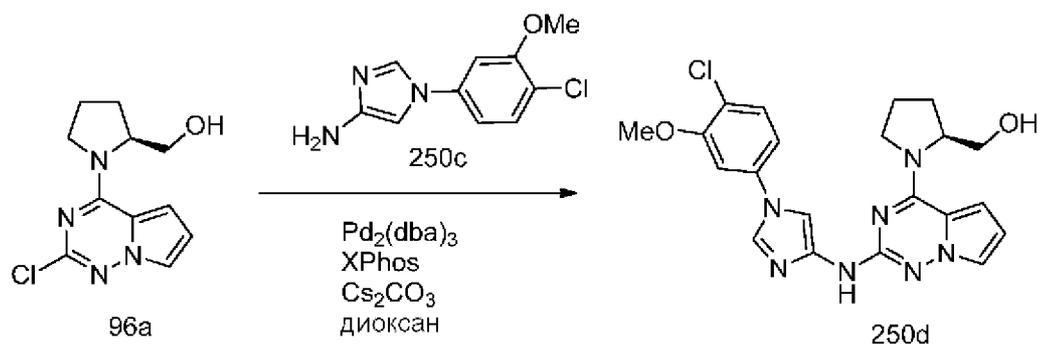
Схема 249



Получение (S)-(1-(2-((1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (249d)

Соединение 249d получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (249c) (280 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дидцклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане] соединение (249d), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(2-((1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (249d) (30 мг, 7% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63-9,20 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,66-4,38 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75-3,61 (m, 2H), 3,64-3,37 (m, 1H), 2,23-1,86 (m, 4H), MS (ES+): 440,2 (M+1), 462,2 (M+Na), (ES-): 474,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,71%.

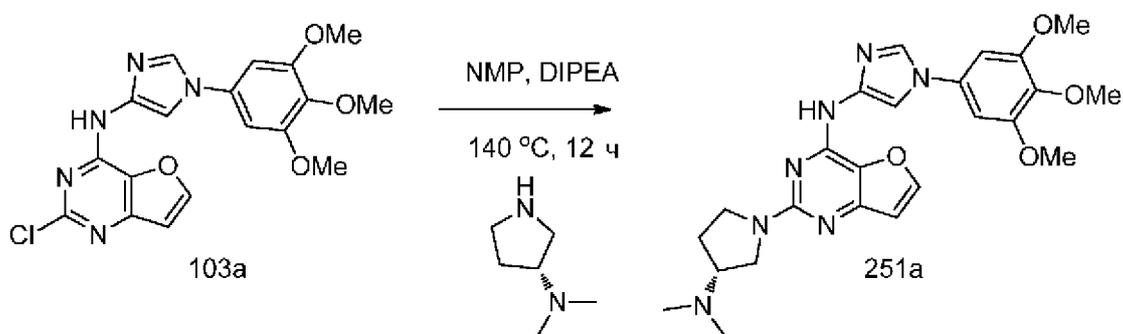
Схема 250



Получение (S)-1-(2-((1-(4-хлор-3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (250d)

Соединение 250d получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 1-(4-хлор-3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (250c) (280 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дидциклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане] соединение (250d), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(2-((1-(4-хлор-3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (250d) (43 мг, 10% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 6,86 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,64-4,39 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,61-3,33 (m, 1H), 2,19-1,83 (m, 4H); MS (ES⁺): 440,3 (M+1), 462,2 (M+Na) (ES⁻): 474,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,33%.

Схема 251

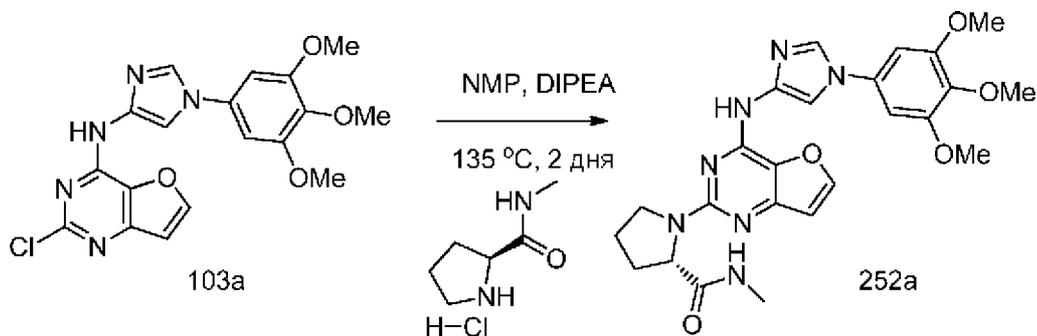


Получение (R)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амина (251a)

Соединение 251a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-

хлор-фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (422 мг, 1,05 ммоль) и (R)-N, N-диметилпирролидин-3-амина (600 мг, 5,25 ммоль) в NMP (4 мл) с использованием DIPEA (0,55 мл, 3,15 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки путем растирания неочищенного остатка с MeOH (10 мл) с последующим фильтрованием и сушкой в вакууме соединение 251a (160 мг, 32% выход), свободное основание в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,16 (s, 1H), 8,08-7,98 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,78-6,70 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 8H), 3,68 (s, 3H), 3,61-3,46 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H); MS (ES $^+$): 480,3 (M+1); (ES $-$): 514,3 (M+Cl); Свободное основание превращали в соль с HCl с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (R)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амин (251a) (108 мг, 20% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,23-11,64 (m, 2H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,57 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,11-6,96 (m, 3H), 4,16-3,99 (m, 4H), 3,89 (s, 6H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,81 (s, 6H), 2,49-2,34 (m, 2H); MS (ES $^+$) 480,3 (M+1); (ES $-$): 514,3 (M+Cl); MS (ES $^+$): 480,3 (M+1); (ES $-$): 514,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,58%.

Схема 252

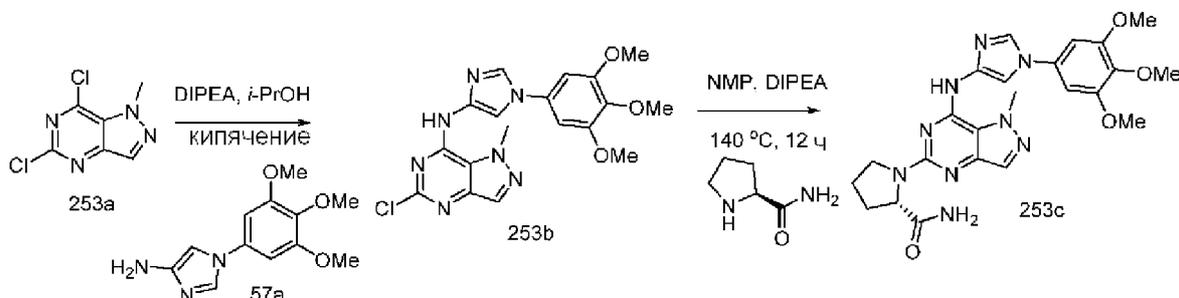


Получение (S)-N-метил-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (252a)

Соединение 252a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (350 мг, 0,87 ммоль) и (S)-N-метилпирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (574 мг, 3,48 ммоль) в NMP (4 мл) с использованием DIPEA (0,91 мл, 5,23 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки путем растирания неочищенного остатка с MeOH (10 мл) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-N-метил-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (252a) (245 мг, 57% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,36

(s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 11,84 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,46-8,28 (m, 2H), 8,17-7,99 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,73 (s, 1H), 7,19-7,01 (m, 3H), 4,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,00-3,88 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 1H), 2,15-1,86 (m, 3H); MS (ES+): 494,2 (M+Na); 516,2 (M+Na); (ES-): 528,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 94,53%.

Схема 253



Получение (S)-1-(1-метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамида (253c)

Стадия 1: Получение 5-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (253b)

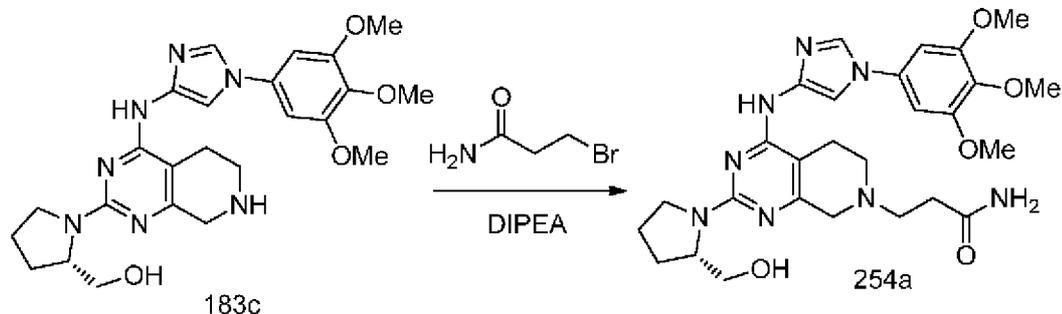
Соединение 253b получали из 5,7-дихлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (253a) (300 мг, 1,48 ммоль) в 2-пропанол (50 мл) с использованием DIPEA (0,77 мл, 4,43 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (387 мг, 1,55 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 5-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (253b) (320 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,38 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 438,1 (M+Na); (ES-): 414,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(1-метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамида (253c)

Соединение 253c получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 5-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (253b) (300 мг, 0,72 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамида (412 мг, 3,61 ммоль) в NMP (10 мл) с использованием DIPEA (0,38 мл, 2,16 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(1-метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамида (253c) (152 мг, 43% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O),

7,23 (s, 2H), 7,17 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,00-3,83 (m, 8H), 3,70 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 3H); MS (ES⁺): 494,3 (M+Na); 516,3 (M+Na); (ES⁻): 492,3 (M-1); 528,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC, 98,77%

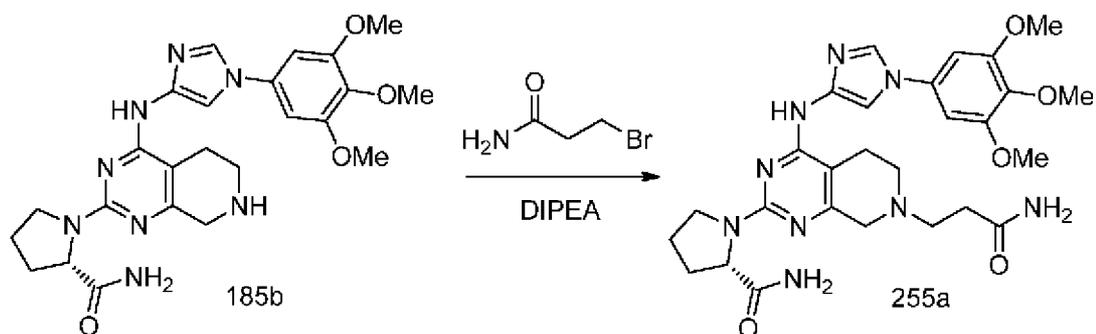
Схема 254



Получение (S)-3-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)пропанамида (254a)

При перемешивании к суспензии (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (183с) (417 мг, 0,7 ммоль), 3-бромпропанамида (213 мг, 1,4 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DIPEA (0,489 мл, 2,80 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 25 г), при элюировании с помощью 0,1% водного раствора HCl и ацетонитрила) и получали (S)-3-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)пропанамида (254a) (95 мг, 25% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,59 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,14 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 6,99 (s, 2H), 4,72-4,04 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,82-3,57 (m, 5H), 3,60-3,45 (m, 4H), 3,45-3,15 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,01 (s, 4H); MS (ES⁺): 553,4 (M+1), (ES⁻): 587,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 93,71%.

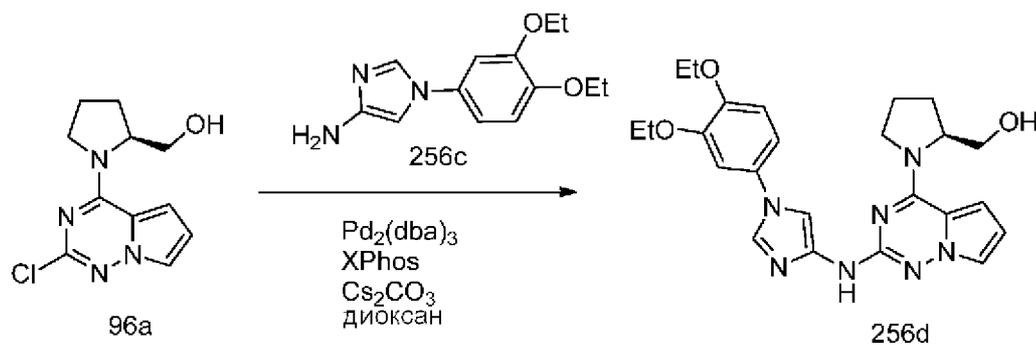
Схема 255



Получение (S)-1-(7-(3-амино-3-оксопропил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (255a)

При перемешивании к суспензии (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (185b) (426 мг, 0,7 ммоль), 3-бромпропанамида (213 мг, 1,4 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DIPEA (0,489 мл, 2,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24 г при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане) с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 25 г), при элюировании с помощью 0,1% водного раствора HCl и ацетонитрила) и получали (S)-1-(7-(3-амино-3-оксопропил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (255a) (77 мг, 20% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,32-11,60 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,43 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,54 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,27-6,96 (m, 4H, 2 H способный обмениваться с D $_2$ O), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,46-4,21 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,88-3,68 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,20 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 3H); MS (ES $^+$): 566,4 (M+1), 588,3 (M+Na), (ES $^-$): 600,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,19%.

Схема 256



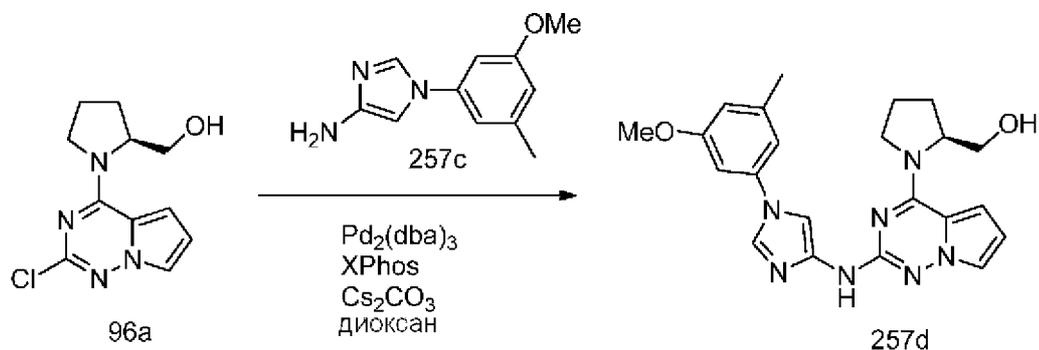
Получение

(S)-1-(2-((1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-

ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (256d)

Соединение 256d получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (256с) (309 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане] соединение (256d), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(2-((1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (256d) (205 мг, 44% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 9,11 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,92-6,75 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,12 (dq, J=14,2, 7,0 Гц, 4H), 4,03-3,73 (m, 2H), 3,72-3,35 (m, 2H), 2,23-1,80 (m, 4H), 1,37 (q, J=6,6 Гц, 6H); MS (ES⁺): 464,3 (M+1), 486,3 (M+Na), (ES⁻): 498,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,19%.

Схема 257

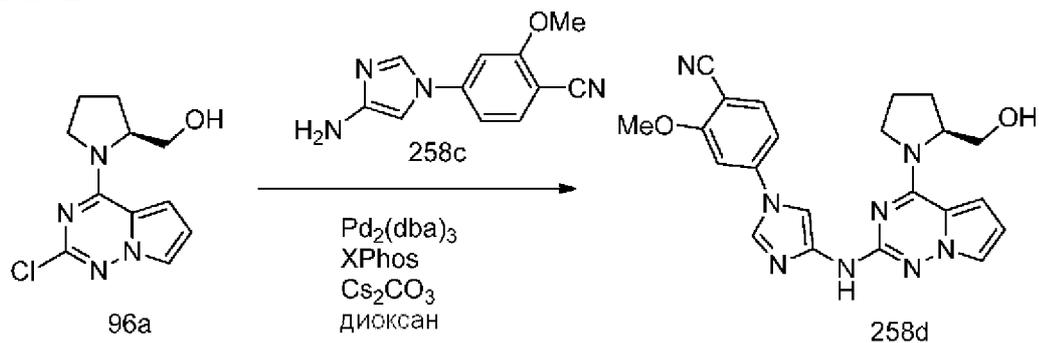


Получение (S)-(1-(2-((1-(3-метокси-5-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (257d)

Соединение 257d получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 1-(3-метокси-5-метилфенил)-1H-имидазол-4-амина (257с) (254 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане] соединение (257d), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с

помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(2-((1-(3-метокси-5-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (257d) (200 мг, 48% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, J=9,4 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,08-3,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75-3,38 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26-1,83 (m, 4H); MS (ES+): 420,3 (M+1), 442,3 (M+Na), (ES-): 454,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,77%.

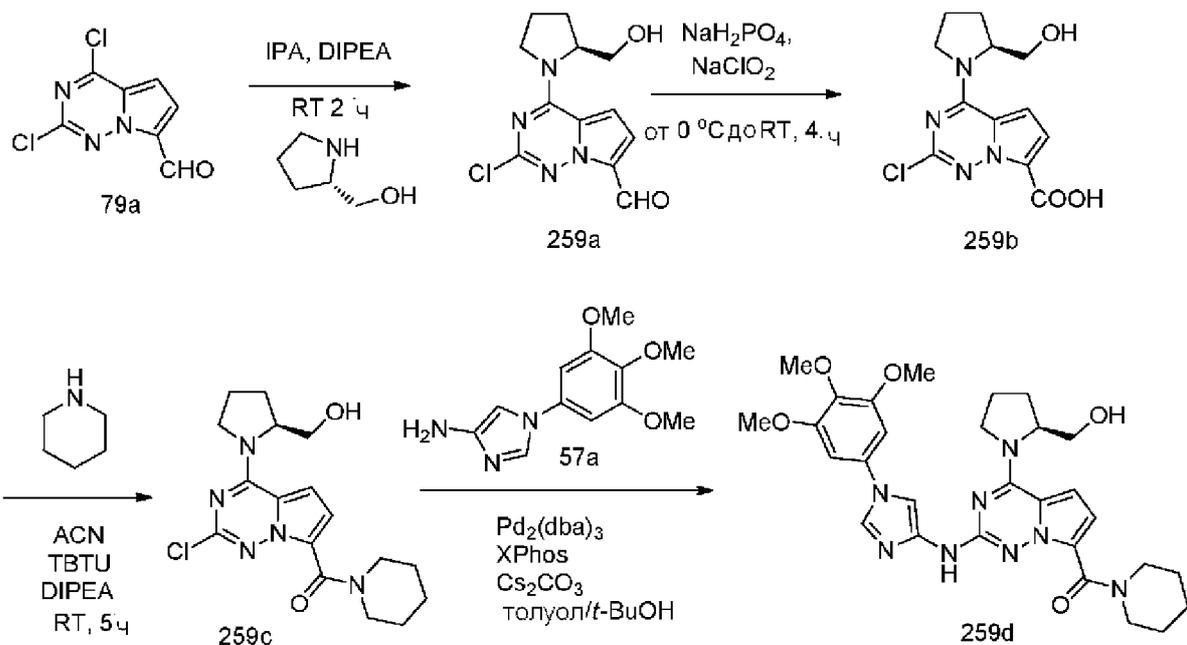
Схема 258



Получение (S)-4-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрила (258d)

Соединение 258d получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрила (258c) (268 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане] соединение (258d), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-4-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрил (258d) (71 мг, 17% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,35 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,89 (s, 1H), 8,06-7,79 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,64-4,45 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,05-3,31 (m, 4H), 2,24-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 431,3 (M+1), 453,3 (M+Na), (ES-): 465,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,56%.

Схема 259



Получение (S)-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (259d)

Стадия 1: Получение (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (259a)

К раствору 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (79a) (0,4 г, 1,85 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) добавляли (S)-пирролидин-2-илметанол (0,18 мл, 1,85 ммоль) и DIPEA (0,97 мл, 5,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 12 г, при элюировании с помощью DCM и метанола от 0 до 30%) и получали (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегид (259a) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 7,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,44 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,10-3,86 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 3H), 1,93-1,78 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновой кислоты (259b)

При перемешивании к раствору (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбальдегида (259a) (2,0 г, 9,3 ммоль) и в смеси THF/вода (66 мл, 8:2) добавляли 2-метил-2-бутен (5,4 г, 76,98 ммоль) и дигидрофосфат натрия (9,2 г, 76,79 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, охлаждали до 0°C и добавляли NaClO₂ (3,3 г, 36,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подкисляли с помощью 1 н. HCl и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой, сушили в вакууме и получали (S)-2-хлор-4-(2-

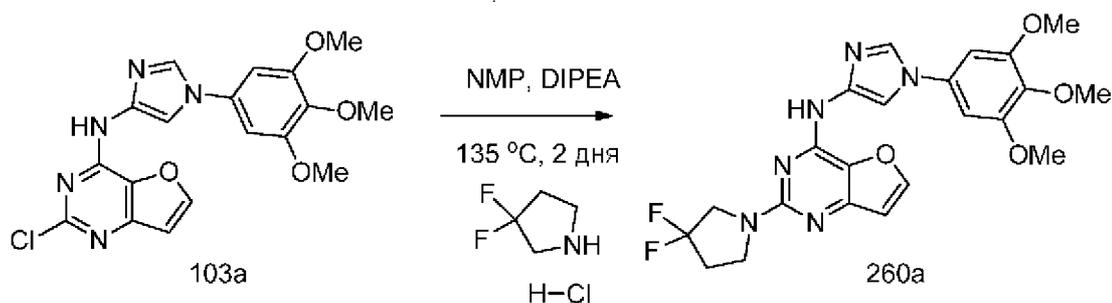
(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновую кислоту (259b) (2,0 г, 73%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12,8 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,25-1,95 (m, 4H); MS: (ES+): 296,9 (M+1), (ES-): 295,1 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (259c)

При перемешивании к раствору (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновой кислоты (259b) (1,0 г, 3,37 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) последовательно при комнатной температуре добавляли TBTU (1,62 г, 5,05 ммоль), DIPEA (1,0 г, 8,42 ммоль) и пиперидин (0,29 г, 3,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании метанолом в DCM от 0 до 5%) и получали (S)-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (259c) (1,0 г, 82%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,04-7,02 (d, 1H), 6,77-6,76 (d, 1H), 4,8 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,01-3,9 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 4H), 3,1 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,58-1,39 (m, 6H); MS (ES+): 363,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (259d)

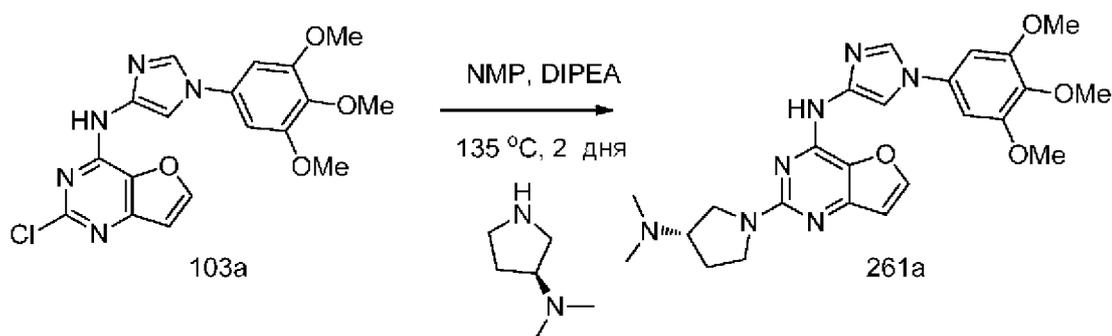
Соединение 259d получали из (S)-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (259c) (400 мг, 1,10 ммоль) 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (411 мг, 1,65 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 209 мг, 0,44 ммоль), карбоната цезия (1000 мг, 3,08 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (151 мг, 0,17 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (56 мл, отношение: 5:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании метанолом в DCM 0-10%) с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (259d) (80 мг, 11%), соль с HCl в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,80 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,92 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H), 4,68-4,28 (m, 1H), 4,10-2,91 (m, 18H), 2,30-1,72 (m, 4H), 1,65-1,17 (m, 6H). MS (ES+): 577,4 (M+1), 599,3 (M+Na); MS (ES-): 611,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,17%



Получение 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина (260a)

Соединение 260a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (350 мг, 0,87 ммоль) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорида (500 мг, 3,48 ммоль) в NMP (4 мл) с использованием DIPEA (0,91 мл, 5,23 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки путем растирания неочищенного остатка с MeOH (10 мл) с последующей очисткой дважды с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (260a) (42 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,79 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,43-8,31 (m, 2H), 8,01 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,08-6,91 (m, 3H), 4,34-4,17 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,72-2,55 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO) δ -100,01; MS (ES $^+$): 473,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 94,94%.

Схема 261

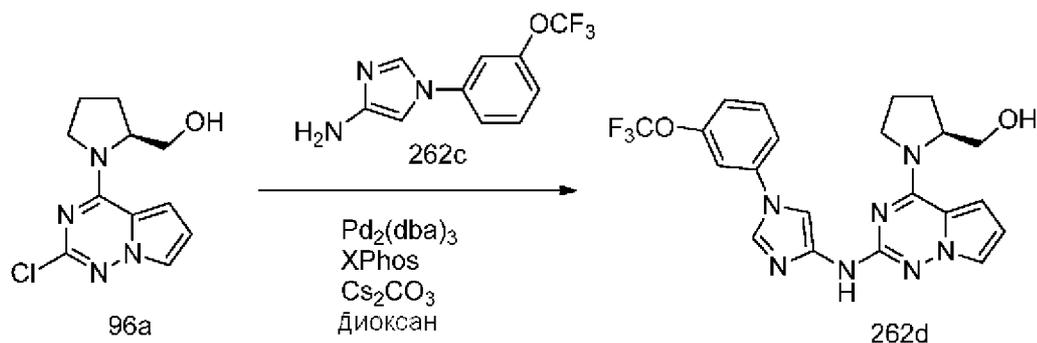


Получение (S)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина (261a)

Соединение 261a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (350 мг, 0,87 ммоль) и (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амина (398 мг, 3,48 ммоль) в NMP (4 мл) с использованием DIPEA (0,46 мл, 2,61 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки путем растирания неочищенного остатка с MeOH (10 мл) с последующей очисткой дважды с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1%

HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (261a) (33 мг, 8% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 11,61 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,37 (d, $J=8,7$ Гц, 2H, 1H способен обмениваться с D_2O), 8,00 (s, 1H), 7,09-6,93 (m, 3H), 4,10-3,96 (m, 4H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,87-2,73 (m, 6H), 2,48-2,43 (m, 2H); MS (ES+): 480,2 (M+1); (ES-): 514,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,36%.

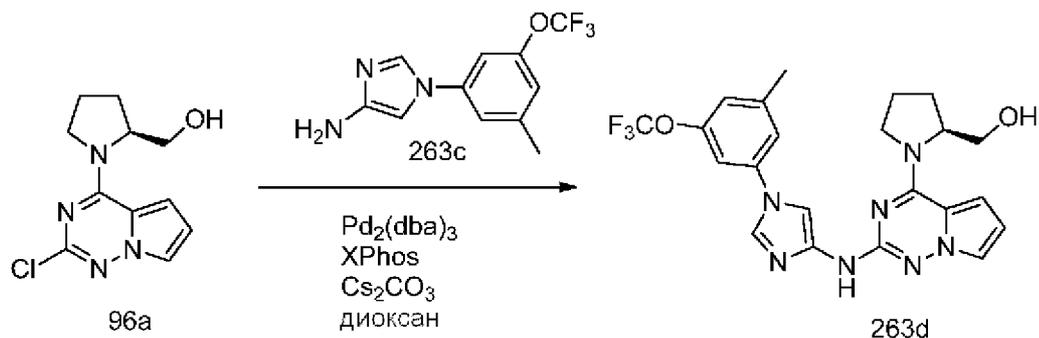
Схема 262



Получение (S)-(1-(2-((1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (262d)

Соединение 262d получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амин (262c) (304 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане] соединение (262d), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(2-((1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (262d) (214 мг, 47% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,84-9,52 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,12 (s, 1H), 8,04-7,84 (m, 3H), 7,74 (dd, $J=14,6, 6,1$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,09-3,75 (m, 1H), 3,75-3,51 (m, 2H), 3,51-3,29 (m, 1H), 2,25-1,86 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -56,78; MS (ES+): 460,2 (M+1), 482,2 (M+Na), (ES-) 494,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,39%.

Схема 263

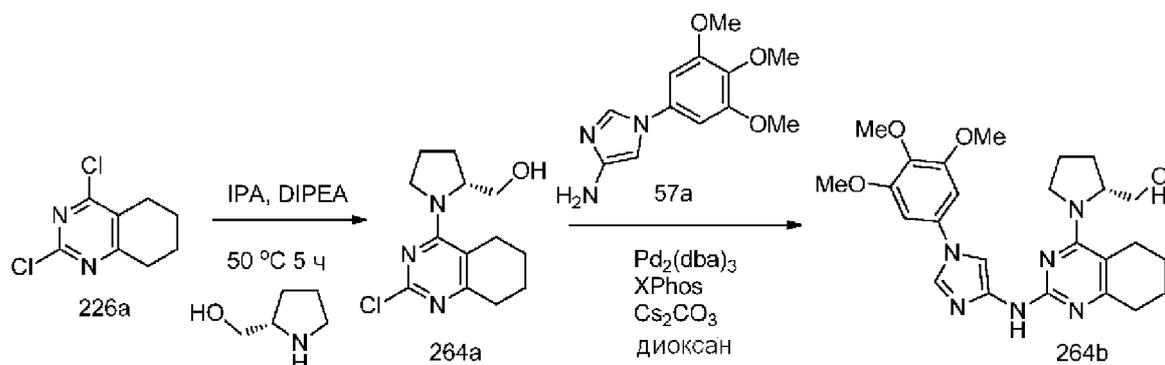


Получение (S)-(1-(2-((1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (263d)

Соединение 263d получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (253 мг, 1,0 ммоль), 1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (263c) (322 мг, 1,25 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA 80 в дихлорметане] соединение (263d), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали

(S)-(1-(2-((1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (263d) (205 мг, 43% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87-9,37 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81-7,64 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,08-3,76 (m, 1H), 3,75-3,51 (m, 2H), 3,51-3,33 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27-1,86 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -56,66; MS (ES⁺): 474,2 (M+1), 496,2 (M+Na), (ES⁻): 508,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,69%.

Схема 264



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (264b)

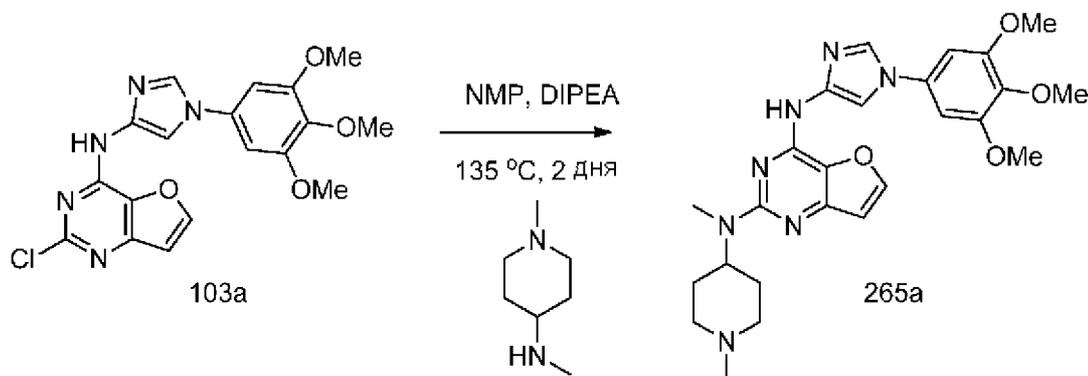
Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (264a)

Соединение 264a получали из 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (226a) (0,5 г, 2,46 ммоль, CAS # 1127-85-1) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола (0,25 г, 2,46 ммоль) и DIPEA (1,29 мл, 7,39 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в хлороформе (от 0 до 50%)] (R)-(1-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (264a) (550 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 4,70 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,40-4,22 (m, 1H), 3,74-3,54 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,78-2,54 (m, 4H), 1,99-1,51 (m, 6H), 1,47-1,30 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (264b)

Соединение 264b получали из (R)-(1-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (264a) (1,46 г, 5,45 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (1,56 г, 6,27 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 1,17 г, 2,45 ммоль), карбоната цезия (5,33 г, 16,36 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (749 мг, 0,82 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (264b) (799 мг, 32% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,01 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,94 (d, $J=1,1$ Гц, 2H), 4,77-4,44 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,87 (d, $J=1,0$ Гц, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,32 (m, 2H), 2,79-2,60 (m, 4H), 2,08-1,75 (m, 6H), 1,70-1,41 (m, 2H); MS (ES+): 481,4 (M+1), (ES-): 515,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,8%.

Схема 265

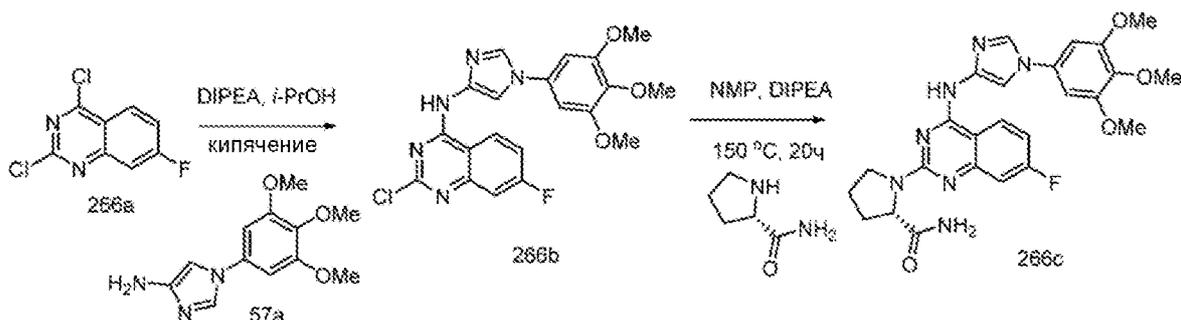


Получение N2-метил-N2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-

1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (265a)

Соединение 265a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (350 мг, 0,87 ммоль) и N,1-диметилпиперидин-4-амина (893 мг, 6,97 ммоль) в NMP (6 мл) с использованием DIPEA (0,46 мл, 2,61 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] N2-метил-N2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (265a) (103 мг, 24% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,21 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,15-6,99 (m, 3H), 4,85-4,66 (m, 1H), 3,94-3,77 (m, 7H), 3,76-3,60 (m, 4H), 3,55-3,39 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H); MS (ES+): 494,3 (M+1); (ES-): 528,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 91,01%.

Схема 266



Получение

(S)-1-(7-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (266c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-7-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (266b)

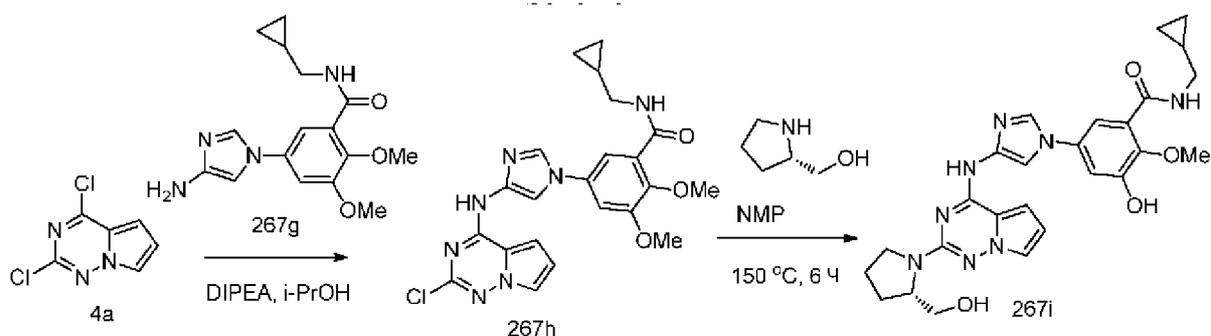
Соединение 266b получали из 2,4-дихлор-7-фторхиназолина (266a) (500 мг, 2,3 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,21 мл, 6,91 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (690 мг, 2,76 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-7-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (266b) (0,91 г, 92% выход) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES+): 430,3 (M+1), 452,1 и 454,1 (M+Na); MS (ES-): 428,3 и 430,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (266c)

Соединение 266c получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (266b) (300 мг, 0,7 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамида (320 мг, 2,79 ммоль) в NMP (10 мл)

с использованием DIPEA (0,73 мл, 4,19 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(7-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (266с) (220 мг, 62% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,98 (s, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,87 (dd, $J=9,3, 5,7$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (dt, $J=8,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,71 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,85-3,58 (m, 4H), 2,42-2,20 (m, 1H), 2,19-1,93 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6): δ -101,24; MS (ES+): 508,2 (M+1); MS (ES-): 506,3 (M-1). Чистота по данным HPLC: 95,29%.

Схема 267



Получение

(S)-N-(циклопропилметил)-3-гидрокси-5-(4-((2-(2-

(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензамида (267i)

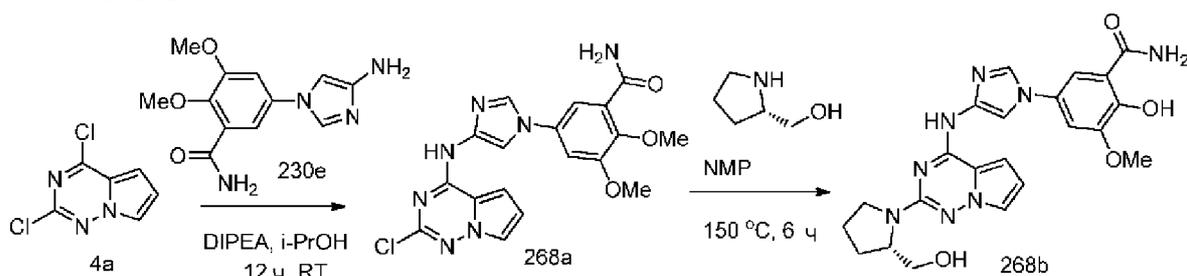
Стадия 1: Получение 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-(циклопропилметил)-2,3-диметоксибензамида (267h)

Соединение 267h получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (400 мг, 2,12 ммоль) в 2-пропанол (60 мл) с использованием DIPEA (0,82 мл, 6,38 ммоль) и 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-N-(циклопропилметил)-2,3-диметоксибензамида (267g) (807 мг, 2,55 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-(циклопропилметил)-2,3-диметоксибензамид (267h) (0,35 г, 59%) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,32 (s, 1H) 8,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 -7,88 (s,1H) 7,78 (s, 1H), 7,46-7,40 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,73 (s, 1H) 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 2H), 1,05-1,02 (m, 1H), 0,47-0,45 (m, 2H), 0,024-0,019 (m, 2H); MS (ES+): 468,0 (M+1), (ES-): 466,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-N-(циклопропилметил)-3-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензамида (267i)

Соединение 267i получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-(циклопропилметил)-2,3-диметоксибензамида (267h) (300 мг, 0,64 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (650 мг, 6,14 ммоль) в NMP (15 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании метанолом в этилацетате (0-10%)] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-N-(циклопропилметил)-3-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензамид (267i) (20 мг), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,12 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,12 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=4,3, 2,4 Гц, 1H), 4,30-4,12 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,27 (m, 4H), 3,21 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,09-1,77 (m, 4H), 1,17-0,95 (m, 1H), 0,54-0,37 (m, 2H), 0,33-0,19 (m, 2H). MS (ES+): 519,3 (M+1), 541,2 (M+Na); MS (ES-): 517,3 (M-1); 553,3 (M+Cl).

Схема 268



Получение (S)-2-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-3-метоксибензамида (268b)

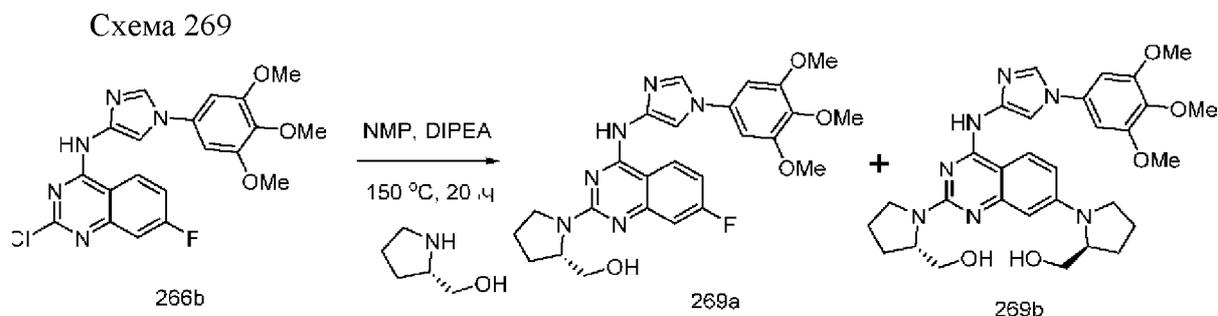
Стадия 1: Получение 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамида (268a)

Соединение 268a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (1000 мг, 5,31 ммоль) в 2-пропанол (60 мл) с использованием DIPEA (2,06, 15,95 ммоль) и 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамида (230e) (1,67 г, 6,38 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамид (268a) (0,5 г, 32%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 3H); MS (ES+): 414,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-2-гидрокси-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-3-метоксибензамида (268b)

Соединение 268b получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 5-(4-

((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамида (268a) (500 мг, 1,2 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (1120 мг, 12,08 ммоль) в NMP (15 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании метанолом в этилацетате (0-10%)] Соединение 268b свободное основание (40 мг, 7%) в виде твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-2-гидрокси-5-(4-((2-(2-гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-3-метоксибензамид (268b) (20 мг), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,50 (d, J=6,9 Гц, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Гц, 2H), 7,12 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,48-6,38 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,76-3,25 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,44-3,25 (m, 2H), 2,06-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 465,3 (M+1), 487,2 (M+Na); MS (ES-): 463,3 (M-1); 499,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 81,95%.



Получение (S)-(1-(7-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (269a) и ((2S,2'S)-1,1'-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2,7-диил)бис(пирролидин-2,1-диил))диметанола (269b)

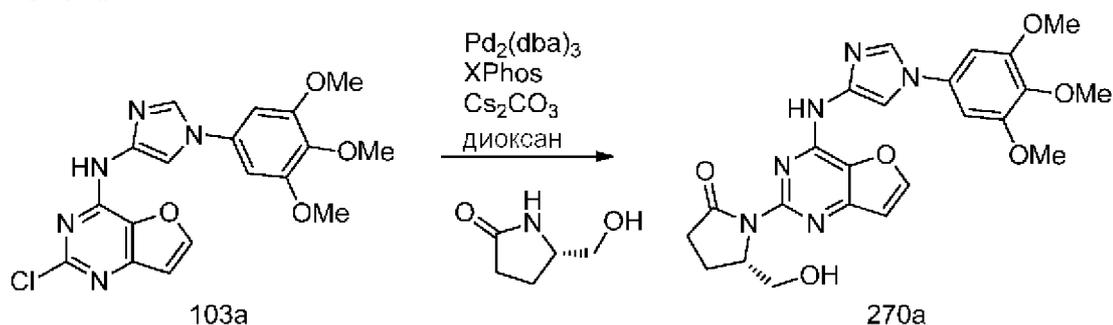
Соединение 269a и 269b получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (266b) (300 мг, 0,7 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,28 мл, 2,79 ммоль) в NMP (15 мл) с использованием DIPEA (0,73 мл, 4,19 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] соединение (269a) (0,09 г, 26%), соль с HCl в виде белого твердого вещества и соединение (269b) (0,02 г, 4% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества.

Данные анализа для (S)-(1-(7-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (269a): $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12,81 (s, 1H), 8,80 (td, J=9,6, 5,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,21-7,97 (m, 2H), 7,41-

7,25 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,80-4,40 (m, 1H), 4,09-3,30 (m, 13H), 2,24-1,83 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6): δ -101,53; MS (ES+): 495,2 (M+1); MS (ES-): 493,3 (M-1); Чистота по данным HPLC: 99,43%.

Данные анализа для ((2S,2'S)-1,1'-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2,7-диил)бис(пирролидин-2,1-диил))диметанола (269b): ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,31 (s, 1H), 8,67 (d, J=10,0 Гц, 1H), 8,46 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,05 (q, J=17,0, 15,2 Гц, 3H), 6,79 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,64-4,39 (m, 1H), 4,00-3,72 (m, 8H), 3,72-3,03 (m, 10H), 2,20-1,76 (m, 8H). MS (ES+): 576,4 (M+1); MS (ES-): 610,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 86,39%.

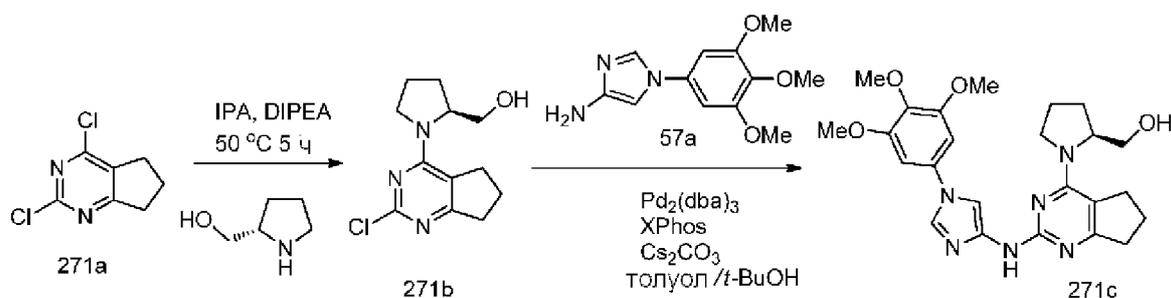
Схема 270



Получение (S)-5-(гидроксиметил)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-она (270a)

Соединение 270a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (103a) (500 мг, 1,24 ммоль), (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (215 мг, 1,87 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 289 мг, 0,5 ммоль), карбоната цезия (811 мг, 2,49 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (228 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA 80 в DCM в диапазоне 0-100%] соединение (270a), свободное основание в виде твердого вещества. Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-5-(гидроксиметил)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-он (270a) (142 мг, 24% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 9,23 (s, 1H), 8,91-8,57 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,55-8,30 (m, 1H), 7,45-6,96 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,85-4,58 (m, 1H), 4,05-3,43 (m, 13H), 2,97-2,73 (m, 1H), 2,29-1,99 (m, 2H); MS (ES+): 481,3 (M+1); 503,2 (M+Na); (ES-): 479,2 (M-1), 515,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC; 94,57%.

Схема 271



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (271c)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (271b)

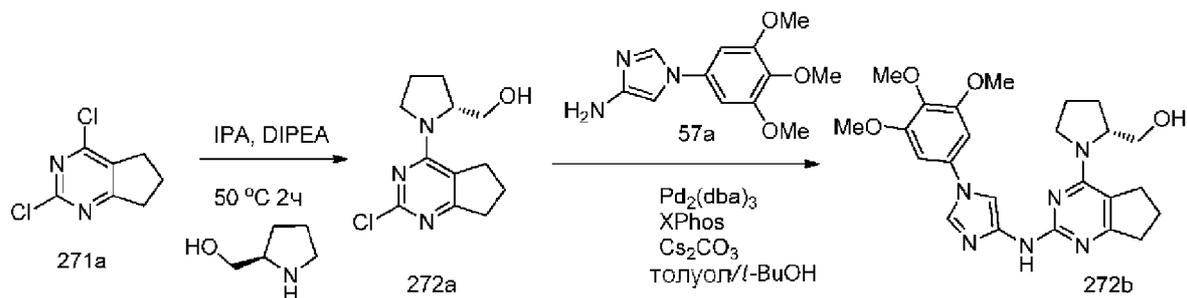
Соединение 271b получали из 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (271a) (0,25 г, 1,32 ммоль, CAS# 5466-43-3) в 2-пропанол (50 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,13 г, 1,32 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 2,64 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-(1-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (271b) (286 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,91-4,73 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,81-3,40 (m, 3H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,02-1,73 (m, 6H); MS (ES $^+$): 276,2 (M+Na); (ES $^-$): 252,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (271c)

Соединение 271c получали из (S)-(1-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (271b) (200 мг, 0,79 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (196 мг, 0,79 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 150 мг, 0,32 ммоль), карбоната цезия (514 мг, 1,58 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (144 мг, 0,16 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (271c) (130 мг, 35% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,44 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,44 (d, J=24,5 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,50 (s, 1H), 7,85-7,67 (m, 1H), 7,08-6,85 (m, 2H), 4,64-4,32 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,92-3,74 (m, 6H), 3,74-3,58 (m,

3H), 3,49-3,30 (m, 1H), 3,19-2,96 (m, 2H), 2,92-2,72 (m, 2H), 2,10-1,87 (m, 6H); MS (ES+): 467,3 (M+1); 489,3 (M+Na); (ES-): 501,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,23%.

Схема 272



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (272b)

Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (272a)

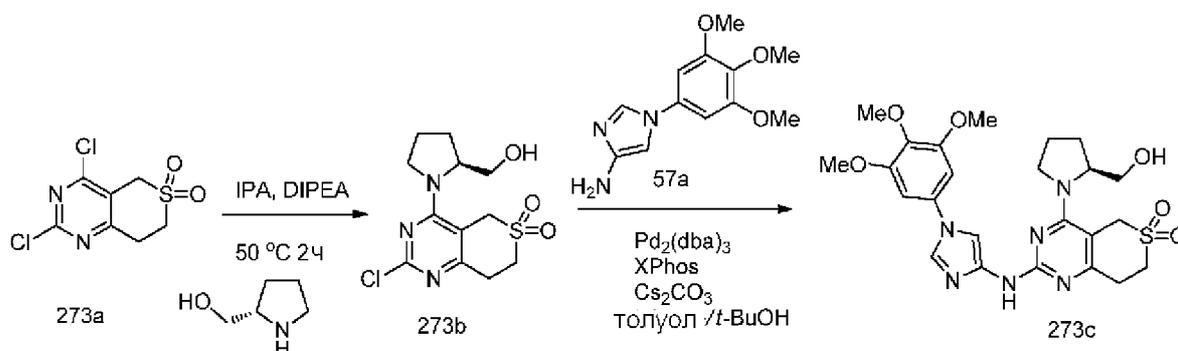
Соединение 272a получали из 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (271a) (0,25 г, 1,32 ммоль) в 2-пропанол (50 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола (0,13 г, 1,32 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 2,64 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-60%] (R)-(1-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (272a) (221 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,92-4,75 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 4,29-4,15 (m, 1H), 3,78-3,42 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 6H); MS (ES+): 254,2 (M+1); (ES-): 252,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (272b)

Соединение 272b получали из (R)-(1-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (272a) (200 мг, 0,79 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (196 мг, 0,79 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 150 мг, 0,32 ммоль), карбоната цезия (514 мг, 1,58 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (144 мг, 0,16 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (272b) (137 мг, 37% выход), соль с HCl в виде белого

твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,68-10,17 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,50 (s, 1H), 7,85-7,66 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 2H), 4,64-4,35 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 7H), 3,73-3,61 (m, 4H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,17-2,97 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,11-1,85 (m, 6H); MS (ES+): 467,3 (M+1); 489,3 (M+Na); (ES-): 501,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,28%.

Схема 273



Получение (S)-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксида (273c)

Стадия 1: Получение (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксида (273b)

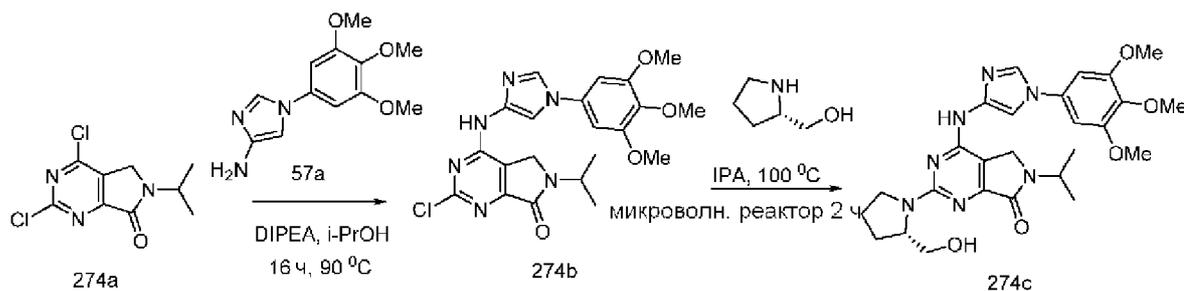
Соединение 273b получали из 2,4-дихлор-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксида (273a) (0,2 г, 0,79 ммоль, CAS# 1187830-50-7) в 2-пропанол (50 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (80 мг, 0,79 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,58 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксид (273b) (234 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 318,3 (M+1); 340,1 (M+Na); (ES-): 316,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксида (273c)

Соединение 273c получали из (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксида (273b) (200 мг, 0,63 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (157 мг, 0,63 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 120 мг, 0,25 ммоль), карбоната цезия (410 мг, 1,26 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (115 мг, 0,13 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50

г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-6,6-диоксид (273с) (110 мг, 33% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,32 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,73-4,57 (m, 2H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,93-3,72 (m, 9H), 3,71-3,59 (m, 5H), 3,57-3,46 (m, 3H), 3,36-3,13 (m, 2H), 2,05-1,78 (m, 4H); MS (ES+): 531,2 (M+1); (ES-): 565,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,84%.

Схема 274



Получение (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-она (274с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-она (274b)

Соединение 274b получали из 2,4-дихлор-6-изопропил-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-она (274a) (200 мг, 0,813 ммоль, CAS# 1079649-94-7) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,43 мл, 2,45 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (203 мг, 0,81 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-он (274b) (0,21 г, 56%) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,50-4,29 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,7 Гц, 6H).

Стадия 2: Получение (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-она (274с)

Соединение 274с получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6H)-она (274b) (100 мг, 0,218 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (55 мг, 0,55 ммоль) в 2-пропанол (1 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)амино)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-он (274с) (106 мг, 93% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,39 (d, $J=22,6$ Гц, 1Н, способный обмениваться с D_2O), 8,39 (s, 1Н), 7,99 (d, $J=15,6$ Гц, 1Н), 6,97 (s, 2Н), 4,40 (d, $J=12,6$ Гц, 5Н, 1 Н способный обмениваться с D_2O), 3,87 (s, 6Н), 3,68 (s, 4Н), 3,66-3,51 (m, 2Н), 3,55-3,36 (m, 1Н), 2,00 (s, 4Н), 1,25 (d, $J=6,6$ Гц, 6Н); MS (ES+): 524,3 (M+1), 546,3 (M+Na), (ES-): 522,2 (M-1); Чистота по данным HPLC: 96,16%.

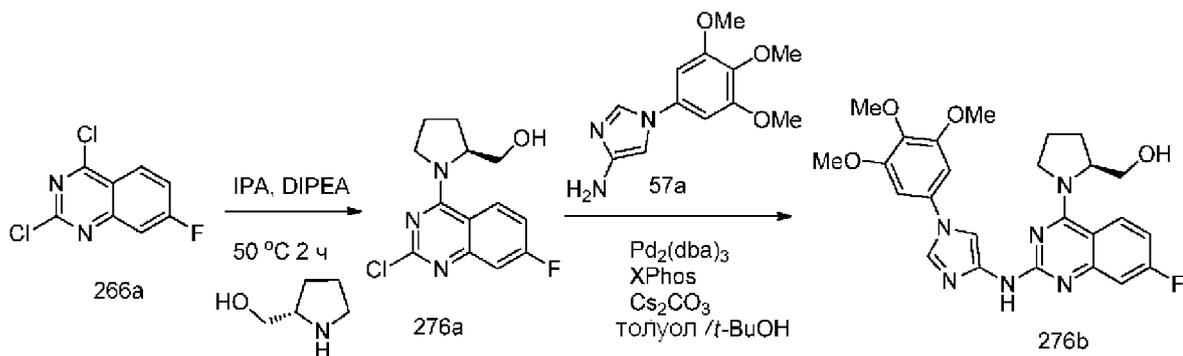
Схема 275



Получение (R)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-она (275a)

Соединение 275a получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-она (274b) (86 мг, 0,187 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (47 мг, 0,469 ммоль) в 2-пропанол (1 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-6-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-он (275a) (86 мг, 88% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55-11,18 (m, 1Н, способный обмениваться с D_2O), 8,39 (s, 1Н), 7,99 (d, $J=15,9$ Гц, 1Н), 6,98 (s, 2Н), 5,19-4,15 (m, 5Н, 1 Н способный обмениваться с D_2O), 3,87 (s, 6Н), 3,68 (s, 4Н), 3,66-3,51 (m, 2Н), 3,51-3,37 (m, 1Н), 2,12-1,70 (m, 4Н), 1,25 (d, $J=6,7$ Гц, 6Н); MS (ES+): 524,3 (M+1), 546,4 (M+Na), (ES-): 522,3 (M-1); Чистота по данным HPLC: 94,71%.

Схема 276



Получение (S)-(1-(7-фтор-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (276b)

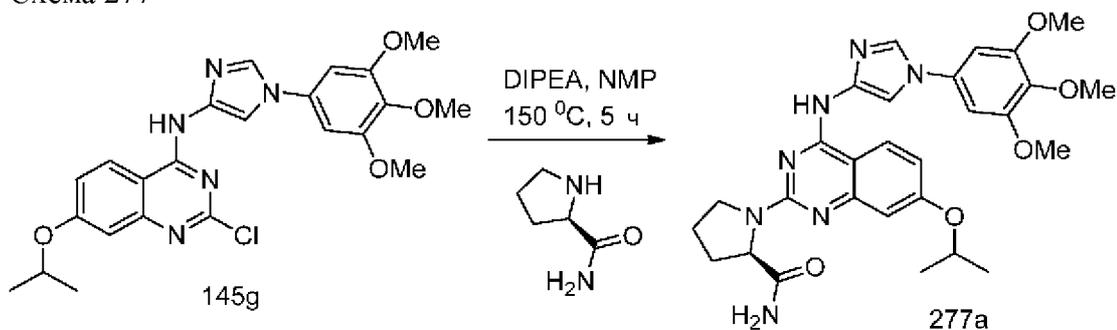
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-7-фторхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (276a)

Соединение 276a получали из 2,4-дихлор-7-фурохиназолина (266a) (0,4 г, 1,84 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,18 мл, 1,84 ммоль) и DIPEA (0,97 мл, 5,53 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлор-7-фторхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (276a) (0,467 г, 90% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 282,2 (M+1); (ES-): 316,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-фтор-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (276b)

Соединение 276b получали из (S)-(1-(2-хлор-7-фторхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (276a) (0,3 г, 1,07 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,26 г, 1,07 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,31 г, 0,64 ммоль), карбоната цезия (1,041 г, 3,19 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,293 г, 0,319 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (40 мл, отношение: 3:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(7-фтор-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (276b) (0,04 г, 8% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,02 (s, 1H), 8,49-8,22 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,56-7,19 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 4,94-4,73 (m, 1H), 4,33-4,00 (m, 2H), 3,96-3,35 (m, 11H), 2,27-1,78 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆): δ -101,99; MS (ES+): 495,3 (M+1); MS (ES-): 529,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 96,22%.

Схема 277

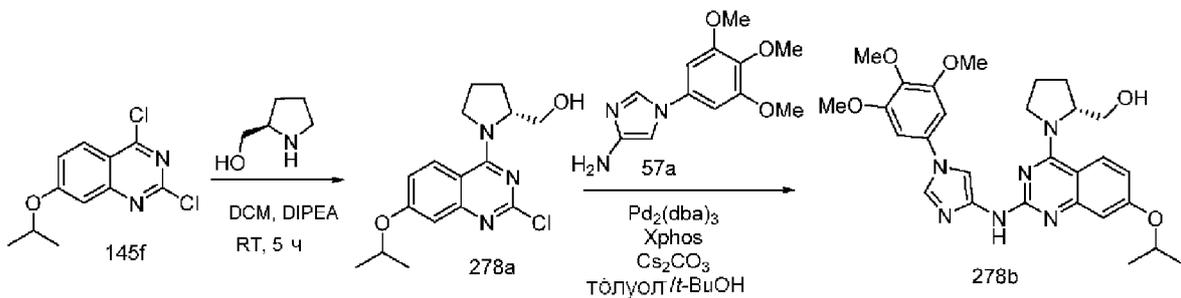


Получение (R)-1-(7-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (277a)

Соединение 277a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-

хлор-7-изопропокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (145g) (300 мг, 0,63 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамид (0,65 г, 5,7 ммоль) в NMP (10 мл) с использованием DIPEA (0,24 г, 1,91 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью DMA80 MeOH в DCM (0-4%)] соединение 277a (0,28 г, 81%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,66 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,07-6,96 (m, 1H), 4,88-4,60 (m, 2H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,83-3,55 (m, 4H), 2,40-1,74 (m, 4H), 1,37 (d, $J=5,9$ Гц, 6H); MS (ES⁺): 548,4 (M+1). Свободное основание превращали в соль с HCl с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (R)-1-(7-изопропокси-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (277a), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,66 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,67 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,07-6,98 (m, 1H), 4,86-4,60 (m, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,42-1,87 (m, 4H), 1,37 (dd, $J=6,1, 2,1$ Гц, 6H); MS (ES⁺): 548,4 (M+1); MS (ES⁻): 582,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 93,76%.

Схема 278



Получение (R)-1-(7-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (278b)

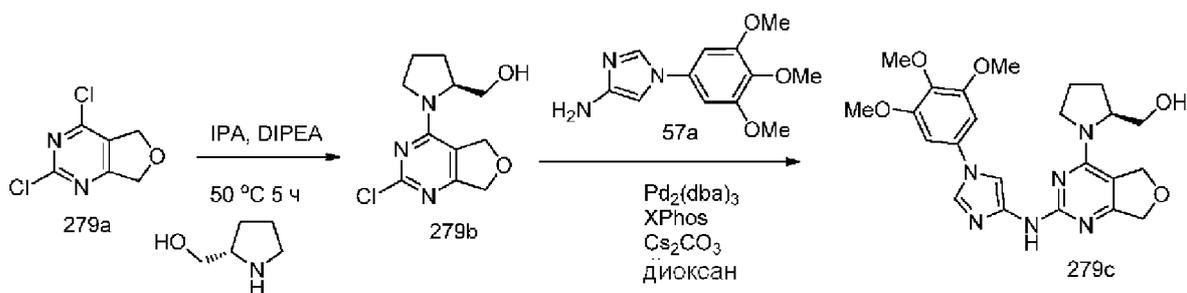
Стадия 1: Получение (R)-1-(2-хлор-7-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (278a)

Соединение 278a получали по методике, представленной на схеме 1, из 2,4-дихлор-7-изопропоксихиназолина (145f) (200 мг, 0,77 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием DIPEA (0,4 мл, 3,09 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (0,39 г, 3,85 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании этилацетатом в н-гексане 0-60%) (R)-1-(2-хлор-7-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (278a) (0,15 г, 60%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,22-8,19 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 4,91-4,84 (m, 2H), 4,62-4,58 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 4H), 1,91-1,39 (d, 6H); MS (ES⁻): 320,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(7-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (278b)

Соединение 278b получали из (R)-(1-(2-хлор-7-изопропоксихиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (278a) (500 мг, 1,55 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (580 мг, 2,33 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 290 мг, 0,6 ммоль), карбоната цезия (2020 мг, 6,2 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (210 мг, 0,23 ммоль) в толуоле и t-BuOH (50 мл, отношение 5:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании метанолом в дихлорметане 0-5%] соединение (278b) (300 мг, 36% выход), свободное основание в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 3H), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,80-4,78 (s, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 3,89-3,85 (s, 6H), 3,79-3,75 (m, 3H), 3,68 (m, 4H), 2,07-2,04 (d, 4H), 1,54-1,50 (d, 6H); MS (ES⁺) 535,0 (M+1); Чистота по данным HPLC: 90,4%; Свободное основание повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (R)-(1-(7-изопропокси-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (278b) (110 мг), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,97 (dd, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,75 (dd, J=12,6, 6,5 Гц, 2H), 4,23-3,99 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,78-3,46 (m, 5H), 2,30-1,79 (m, 4H), 1,33 (dd, J=6,0, 1,6 Гц, 6H). MS (ES⁻): 569,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 96,79%.

Схема 279



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (279c)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (279b)

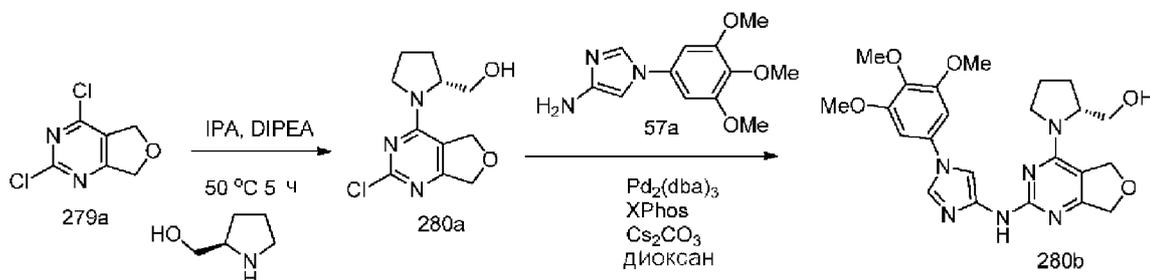
Соединение 279b получали из 2,4-дихлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидина (279a) (0,3 г, 1,57 ммоль; CAS# 848398-41-4) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,16 г, 1,57 ммоль) и DIPEA (0,823 мл, 4,71 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM] (S)-(1-(2-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-

ил)пирролидин-2-ил)метанола (279b) (374 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 278,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (279c)

Соединение 279c получали из (S)-(1-(2-хлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (279b) (256 мг, 1,0 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (287 мг, 1,150 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (279c) (140 мг, 30% выход), соль с HCl в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,42-5,12 (m, 2H), 5,06-4,81 (m, 2H), 4,70-4,28 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (d, J=10,2 Гц, 1H), 3,55-3,28 (m, 2H), 2,13-1,82 (m, 4H); MS (ES+): 469,3 (M+1), (ES-): 503,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,4%.

Схема 280



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (280b)

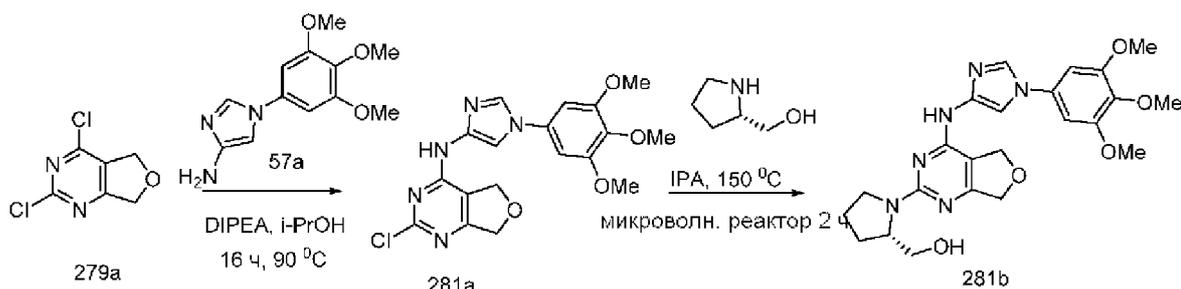
Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (280a)

Соединение 280a получали из 2,4-дихлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидина (279a) (0,3 г, 1,57 ммоль, CAS # 848398-41-4) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,16 г, 1,57 ммоль) и DIPEA (0,823 мл, 4,71 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM] (R)-(1-(2-хлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (280a) (368 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 278,2 (M+Na), (ES-): 254,3.

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (280b)

Соединение 280b получали из (R)-(1-(2-хлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (280a) (256 мг, 1,0 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (287 мг, 1,15 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (977 мг, 3,0 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (280b) (135 мг, 29% выход), соль с HCl в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,41-5,07 (m, 2H), 5,03-4,74 (m, 2H), 4,64-4,37 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,86-3,68 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,56-3,29 (m, 2H), 2,09-1,83 (m, 4H); MS (ES⁺): 469,3 (M+1), (ES⁻): 503,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,1%.

Схема 281



Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (281b)

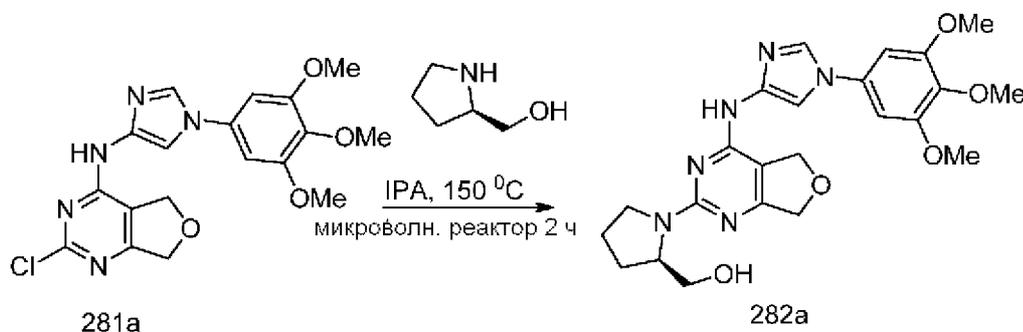
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (281a)

Соединение 281a получали из 2,4-дихлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидина (279a) (400 мг, 2,09 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,1 мл, 6,28 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (522 мг, 2,09 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин (281a) (545 мг, 64% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES⁺): 404,1 (M+1); 426,3 (M+Na), (ES⁻): 402,3 (M-1)

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (281b)

Соединение 281b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-4-амин (281a) (200 мг, 0,5 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (125 мг, 1,24 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (281b) (178 мг, 77% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,96 (s, 4H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,37-3,89 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,57-3,38 (m, 2H), 2,16-1,89 (m, 4H); MS (ES+): 469,3 (M+1), (ES-): 503,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,31%.

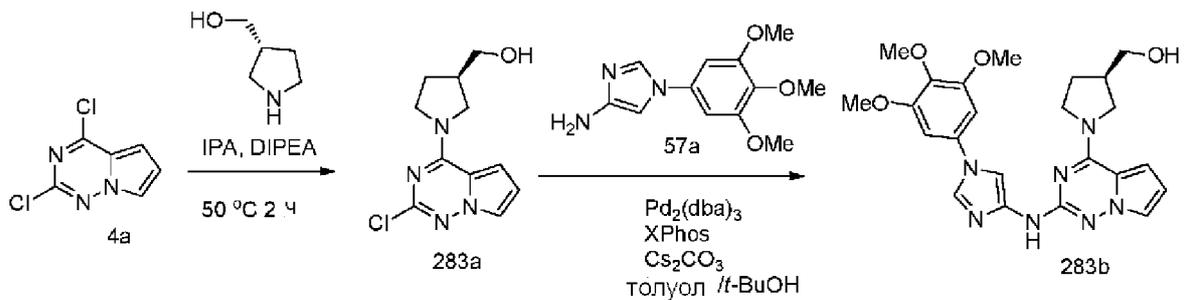
Схема 282



Получение (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (282a)

Соединение 282a получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-4-амин (281a) (200 мг, 0,5 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (125 мг, 1,24 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (282a) (125 мг, 54% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,95 (s, 4H), 4,58-4,41 (m, 1H), 4,40-3,96 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,58-3,40 (m, 4H), 2,13-1,92 (m, 4H); MS (ES+): 469,3 (M+1), (ES-): 503,3 (M+Cl); HPLC: 98,2%.

Схема 283



Получение (R)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (283b)

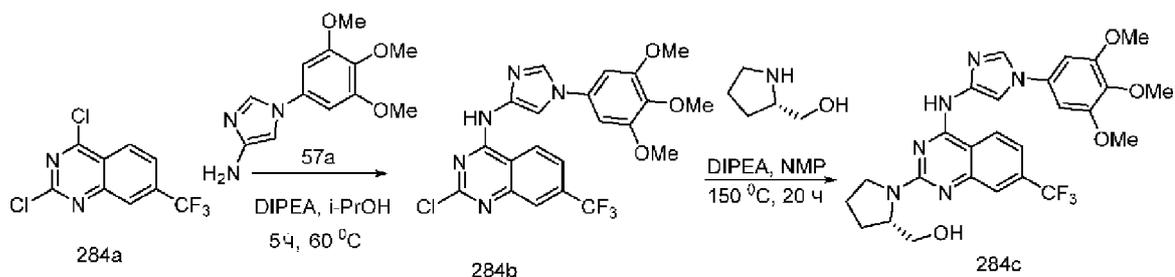
Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (283a)

Соединение 283a получали из 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (350 мг, 1,86 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (R)-пирролидин-3-илметанола (188 мг, 1,86 ммоль) и DIPEA (0,98 мл, 5,58 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), EtOAc в гексане в диапазоне 0-50%] (R)-(1-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанол (283a) (446 мг, 95% выход) в виде желтого полужидкого вещества; MS (ES+): 253,2 (M+1); (ES-): 287,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (283b)

Соединение 283b получали из (R)-(1-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (283a) (430 мг, 1,7 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (424 мг, 1,7 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 324 мг, 0,68 ммоль), карбоната цезия (1109 мг, 3,4 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (311 мг, 0,34 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанол (283b) (195 мг, 25% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,65 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94-6,82 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,25 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,07-3,81 (m, 9H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,60-3,36 (m, 3H), 2,20-1,67 (m, 2H); MS (ES+): 466,3 (M+1); (ES-): 500,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,98%.

Схема 284



Получение (S)-1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (284с)

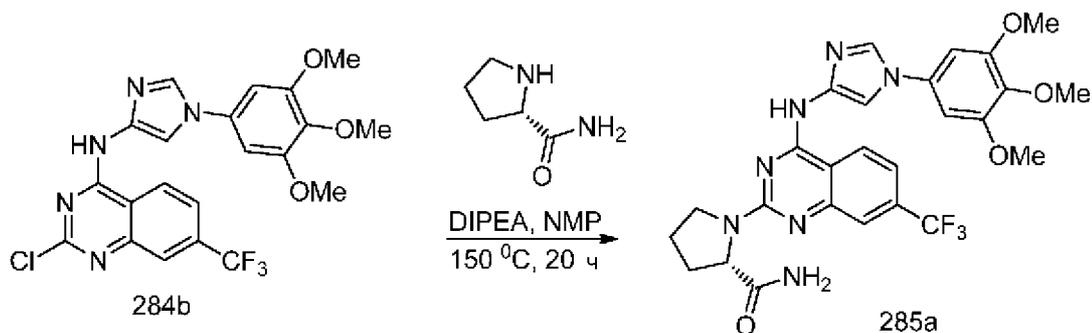
Стадия 1: Получение 2-хлор-7-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (284b)

Соединение 284b получали из 2,4-дихлор-7-(трифторметил)хиназолина (284a) (500 мг, 1,872 ммоль, CAS# 396-02-1) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,62 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (513 мг, 2,06 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-7-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (284b) (741 мг, 82% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,99 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES⁺) 480,2 (M+1), 502,2 (M+Na); (ES⁻): 478,3 (M-1); 957,3 (2M-1)

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (284с)

Соединение 284с получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (284b) (300 мг, 0,63 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,25 мл, 2,5 ммоль), DIPEA (0,66 мл, 3,75 ммоль) в NMP (10 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (284с) (31 мг, 9% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12,86 (s, 1H), 8,95 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,75-8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,84-4,50 (m, 1H), 4,13-3,43 (m, 13H), 2,22-1,94 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6): δ -62,17; MS (ES⁺): 545,3 (M+1); MS (ES⁻): 543,4 (M-1), 579,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 91,18%.

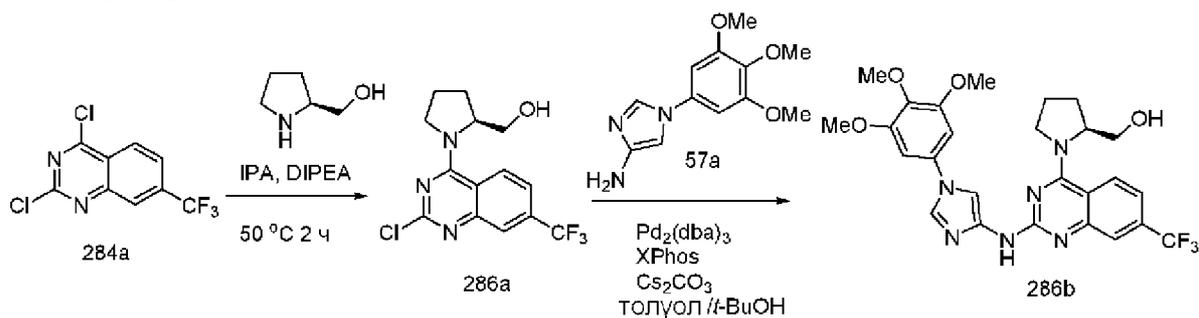
Схема 285



Получение (S)-1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (285a)

Соединение 285a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (284b) (300 мг, 0,63 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамида (285 мг, 2,5 ммоль), DIPEA (0,66 мл, 3,75 ммоль) в NMP (10 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (285a) (46 мг, 13% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,06 (s, 1H), 9,00 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,95 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, J=1,5 Гц, 2H), 4,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,22-4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,44-1,87 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆): δ -62,16; MS (ES⁺): 558,3 (M+1), 580,3 (M+Na); MS (ES⁻): 556,3 (M-1), 592,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 91,99%.

Схема 286



Получение (S)-1-(7-(трифторметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (286b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-7-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (286a)

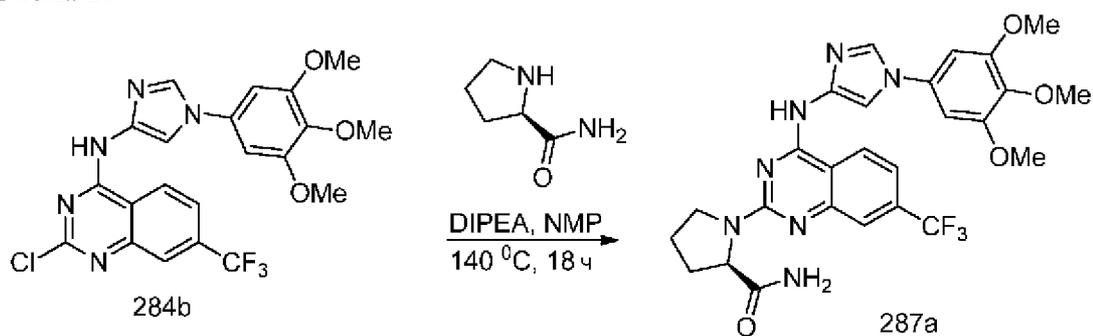
Соединение 286a получали из 2,4-дихлор-7-(трифторметил)хиназолина (284a) (400 мг, 1,5 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием (S)-пирролидин-3-илметанола (0,15 мл, 1,5 ммоль) и DIPEA (0,79 мл, 4,49 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (12 г), DCM и метанол (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлор-7-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (286a) (0,41 г, 83% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,9, 2,0$ Гц, 1H), 4,84 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,11-3,91 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 2H), 2,18-1,82 (m, 4H); MS (ES-): 330,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-(трифторметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (286b)

Соединение 286b получали из (S)-(1-(2-хлор-7-(трифторметил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (286a) (300 мг, 0,9 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (225 мг, 0,9 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 259 мг, 0,54 ммоль), карбоната цезия (884 мг, 2,7 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (248 мг, 0,27 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (40 мл, отношение: 3:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(7-(трифторметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (286b) (178 мг, 36% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,79 (s, 1H), 8,50 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,81 (s, 2H), 7,69 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,01-4,72 (m, 1H), 4,34-4,02 (m, 2H), 3,93-3,47 (m, 11H), 2,28-1,80 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6): δ -62,07; MS (ES+): 545,3 (M+1); MS (ES-): 543,4 (M-1), 579,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 88,78%.

Схема 287

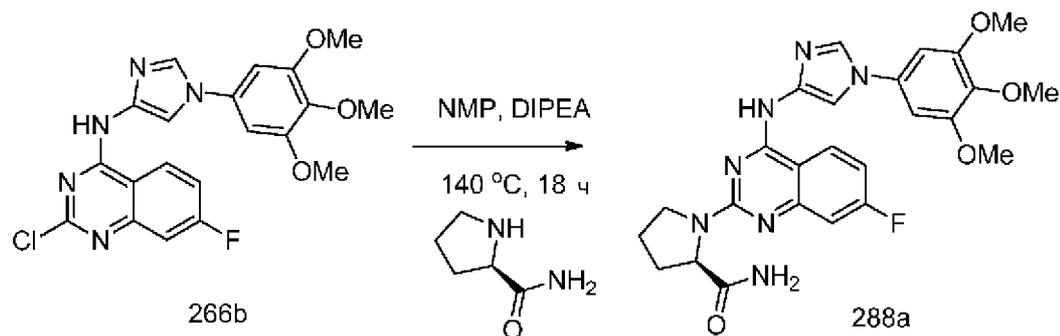


Получение (R)-1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (287a)

Соединение 287a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (284b) (100 мг, 0,208 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамид (95 мг, 0,83 ммоль), DIPEA (0,22 мл, 1,25 ммоль) в NMP (4 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде

(содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (287a) (46 мг, 40% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12,88 (s, 1H), 8,99 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,39-1,95 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6): δ -62,17; MS (ES+): 558,3 (M+1); MS (ES-): 556,4 (M-1), 592,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,63%.

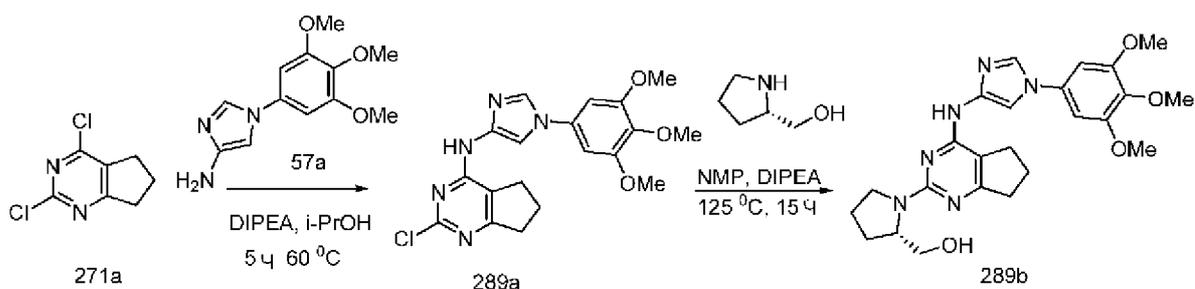
Схема 288



Получение (R)-1-(7-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (288a)

Соединение 288a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (266b) (1500 мг, 3,49 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамид (1593 мг, 13,96 ммоль) в NMP (10 мл) с использованием DIPEA (3,66 мл, 20,94 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(7-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (288a) (192 мг, 11% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 8,87 (dd, $J=9,3, 5,7$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (dt, $J=10,1, 2,4$ Гц, 1H), 7,98-7,87 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (td, $J=8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (t, $J=1,4$ Гц, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,93 (d, $J=1,4$ Гц, 6H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,69 (d, $J=1,4$ Гц, 3H), 2,42-1,80 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6): δ -101,18; MS (ES+): 508,3 (M+1); MS (ES-): 506,3

Схема 289



Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (289b)

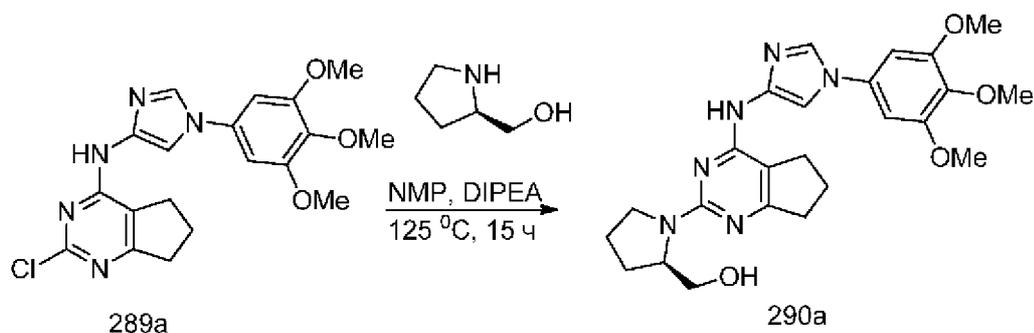
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (289a)

Соединение 289a получали из 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (271a) (1,7 г, 8,99 ммоль) в 2-пропанол (50 мл) с использованием DIPEA (4,71 мл, 27,0 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (2,35 г, 9,44 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (289a) (1 г, 28% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,87 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,85-2,72 (m, 4H), 2,10-1,93 (m, 2H); MS (ES+): 402,1 (M+1), 424,1 (M+Na); (ES-): 400,2 (M-1), 436,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (289b)

Соединение 289b получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (289a) (200 мг, 0,5 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (151 мг, 1,49 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (289b) (122 мг, 53% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,83 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,47 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,51-4,34 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,73-3,59 (m, 5H), 3,54-3,41 (m, 2H), 2,96 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,15-1,94 (m, 6H); MS (ES+): 467,3 (M+1); (ES-): 501,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 98,77%

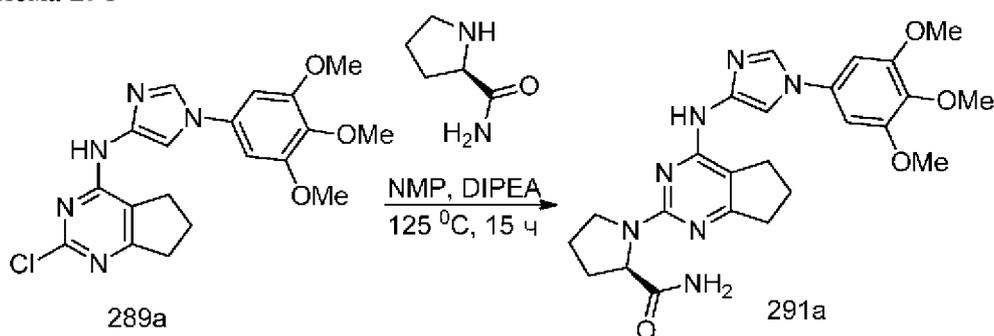
Схема 290



Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (290a)

Соединение 290a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (289a) (200 мг, 0,5 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (151 мг, 1,49 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d] пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (290a) (103 мг, 44% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,11 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,99 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,79 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32-6,50 (m, 2H, способный обмениваться с D $_2$ O, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 2H), 2,85-2,63 (m, 2H), 2,22-1,84 (m, 6H); MS (ES $^+$): 467,3 (M+1); (ES $^-$): 501,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 98,47%.

Схема 291

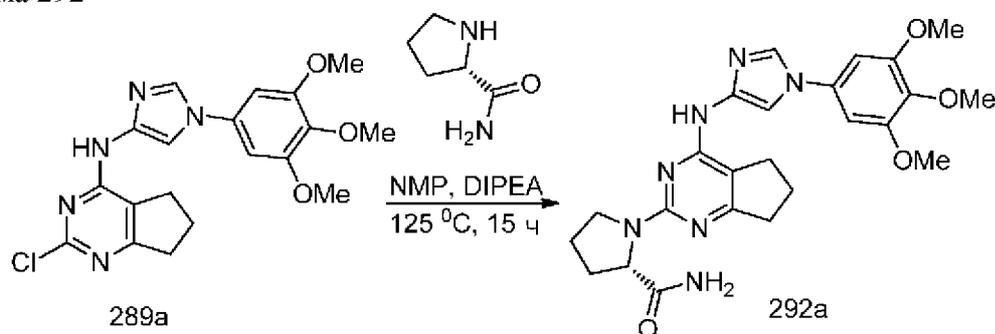


Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)карбоксамид (291a)

Соединение 291a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (289a) (200 мг, 0,5 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илкарбоксамид (227 мг, 1,99 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12

г) при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (291a) (130 мг, 55% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,30 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,95 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,77 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,22-7,11 (m, 3H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,00 -3,85 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,17-1,91 (m, 5H); MS (ES+): 480,3 (M+1); (ES-): 514,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 94,64%

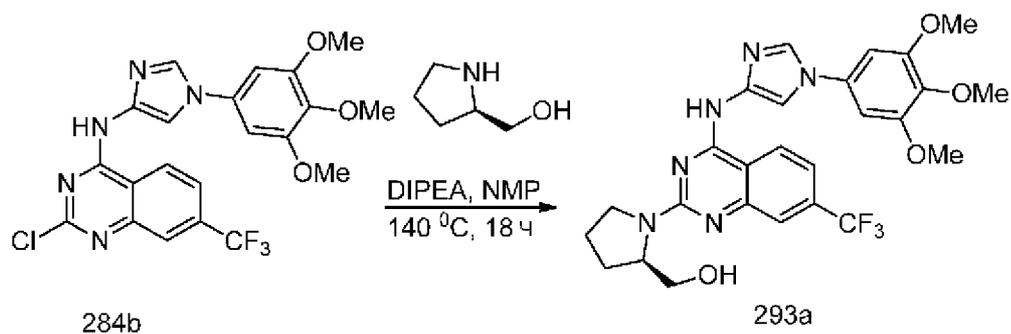
Схема 292



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (292a)

Соединение 292a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (289a) (200 мг, 0,5 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (227 мг, 1,99 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,49 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (292a) (157 мг, 66% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,35 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,01 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,22-8,04 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,90 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,18 (s, 3H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,17-1,89 (m, 5H); MS (ES+): 480,2 (M+1); (ES-): 514,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 90,63%

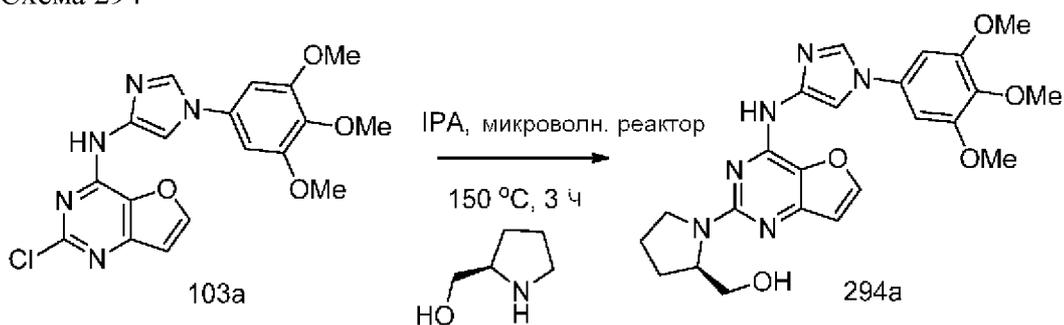
Схема 293



Получение (R)-(1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (293a)

Соединение 293a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (284b) (100 мг, 0,21 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (0,082 мл, 0,83 ммоль), DIPEA (0,22 мл, 1,25 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-(1-(7-(трифторметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (293a) (0,021 г, 19% выход), соль с HCl в виде почти белой соли с HCl; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) (смесь двух поворотных изомеров) δ 12,69 (s, 1H), 12,06 и 11,92 (2s, 1H), 9,03-8,89 (m, 1H), 8,63 и 8,55 (2d, J=4,7 Гц, 1H), 8,48-8,39 (m, 1H), 8,10 и 8,09 (2s, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,01 и 6,97 (2d, J=4,5 Гц, 2H), 4,83-4,53 (m, 1H), 4,16-3,44 (m, 13H), 2,24-1,79 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆): δ -62,16; MS (ES⁺): 545,3 (M+1); MS (ES⁻): 543,8 (M-1). Чистота по данным HPLC: 98,81%.

Схема 294



Получение (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (294a)

Соединение 294a получали по методике, представленной на схеме 2, из (2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амина (103a) (500 мг, 1,24 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (315 мг, 3,11 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 колонка, 100 г) при элюировании ацетонитрилом и

0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (294a) (358 мг, 62%), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,18-12,46 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 12,08-11,66 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,36 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,99 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,56-4,41 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,17-1,87 (m, 4H); MS (ES+): 467,3 (M+1), (ES-): 501,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,46%.

Схема 295



Получение (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (295b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина (295a)

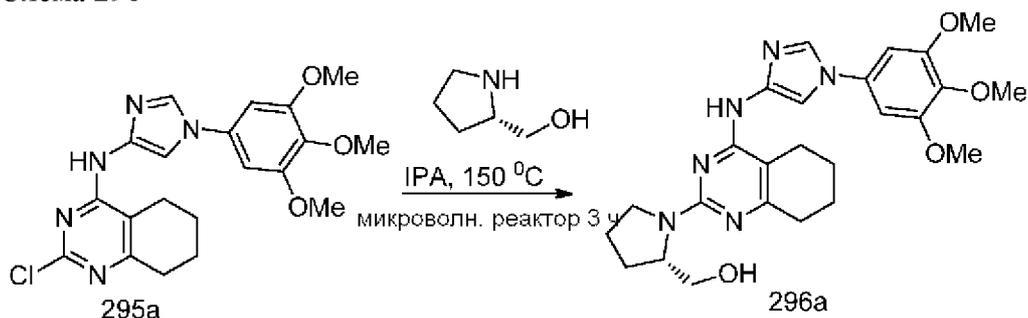
Соединение 295a получали из 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (226a) (2 г, 9,85 ммоль, CAS # 1127-85-1) в 2-пропанол (50 мл) с использованием DIPEA (5,16 мл, 29,5 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (2,58 г, 10,34 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин (295a) (1,64 г, 40% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,67-2,53 (m, 4H), 1,84-1,66 (m, 4H).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (295b)

Соединение 295b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина (295a) (300 мг, 0,721 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (182 мг, 1,8 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (295b) (250 мг, 72% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,88-11,24 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,34-9,99 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,52-4,39 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,69-3,38 (m, 4H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,59-2,37 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,81-1,67 (m, 4H); MS (ES+): 481,3 (M+1),

(ES-): 515,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,66%.

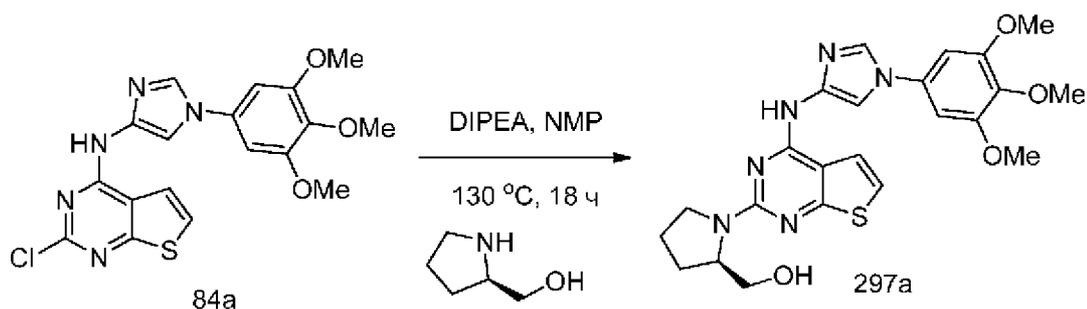
Схема 296



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (296a)

Соединение 296a получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина (295a) (300 мг, 0,72 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (182 мг, 1,8 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (296a) (245 мг, 71% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,82-11,49 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,31-10,01 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,34 (m, 4H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,58-2,35 (m, 2H), 2,06-1,90 (m, 4H), 1,81-1,63 (m, 4H); MS (ES+) 481,3 (M+1), (ES-) 515,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,7%.

Схема 297

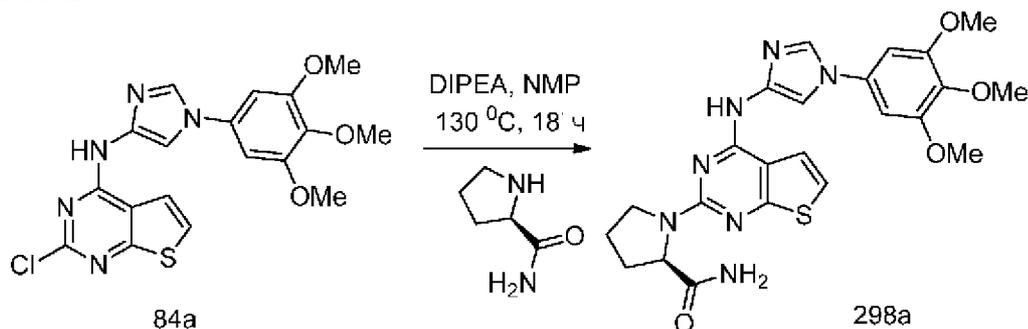


Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (297a)

Соединение 297a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (84a) (500 мг, 1,2 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,47 мл, 4,79 ммоль), DIPEA (1,25 мл, 7,18 ммоль) в NMP (5 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA

80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (297a) (295 мг, 51% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,65-4,28 (m, 1H), 4,14-3,26 (m, 13H), 2,30-1,70 (m, 4H); MS (ES+): 483,2 (M+1); MS (ES-): 481,2 (M-1), 517,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,27%.

Схема 298

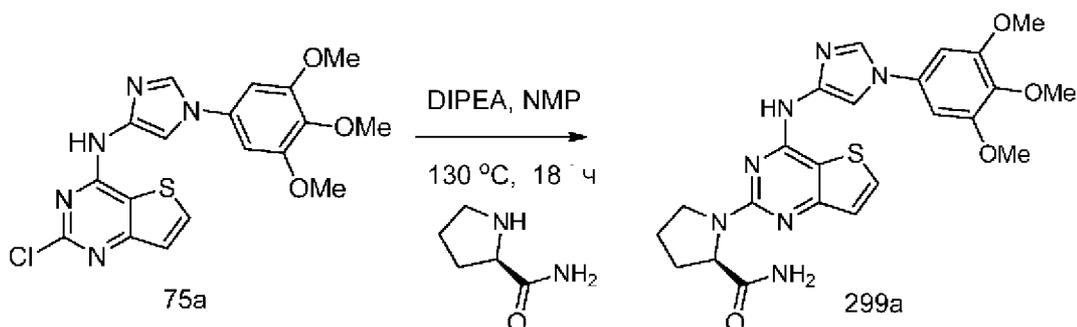


Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (298a)

Соединение 298a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (84a) (500 мг, 1,2 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамида (546 мг, 4,79 ммоль), DIPEA (1,25 мл, 7,18 ммоль) в NMP (5 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде]

(R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (298a) (330 мг, 56% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,42 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,81-4,48 (m, 1H), 4,13-3,78 (m, 7H), 3,79-3,43 (m, 4H), 2,39-1,80 (m, 4H). MS (ES+): 496,2 (M+1); MS (ES-): 494,3 (M-1), 530,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,58%.

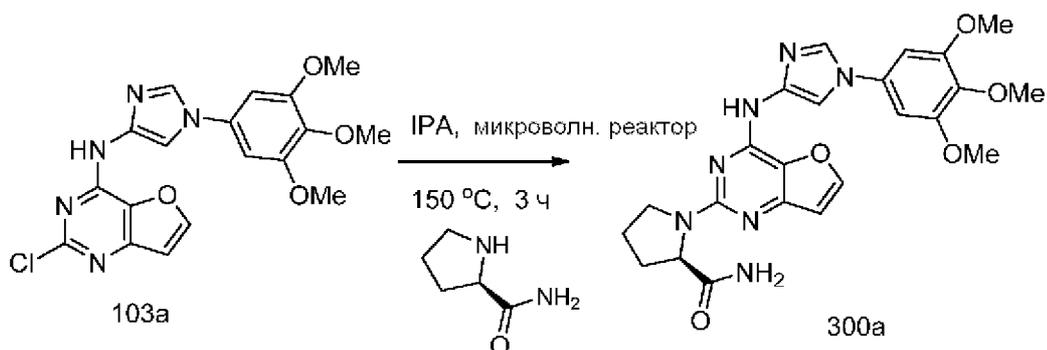
Схема 299



Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (299a)

Соединение 299a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (75a) (500 мг, 1,2 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамид (546 мг, 4,79 ммоль), DIPEA (1,25 мл, 7,18 ммоль) в NMP (5 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем путем очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (299a) (535 мг, 90% выход), соль с HCl в виде твердого вещества персикового цвета; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,75 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,34 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,79-4,51 (m, 1H), 4,11-3,83 (m, 7H), 3,74-3,56 (m, 4H), 2,42-1,82 (m, 4H). MS (ES+): 496,2 (M+1); MS (ES-): 530,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 95,76%.

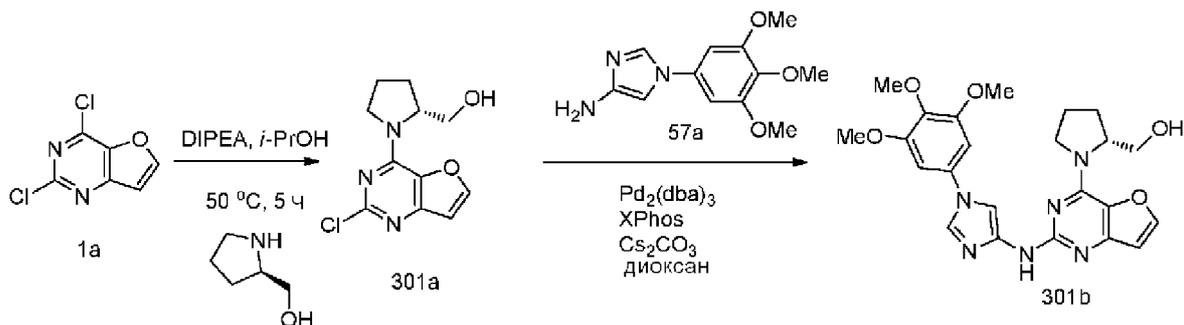
Схема 300



Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (300a)

Соединение 300a получали по методике, представленной на схеме 2, из (2-хлор-фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)-[1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил]-амин (103a) (500 мг, 1,24 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамид (355 мг, 3,11 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (300a) (165 мг, 28% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,68-12,81 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 11,88 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,40 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,25 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,13 (s, 2H), 7,09 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 3H); MS (ES+): 480,3 (M+1), 502,3 (M+Na), (ES-): 514,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 94,9%.

Схема 301



Получение (R)-1-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (301b)

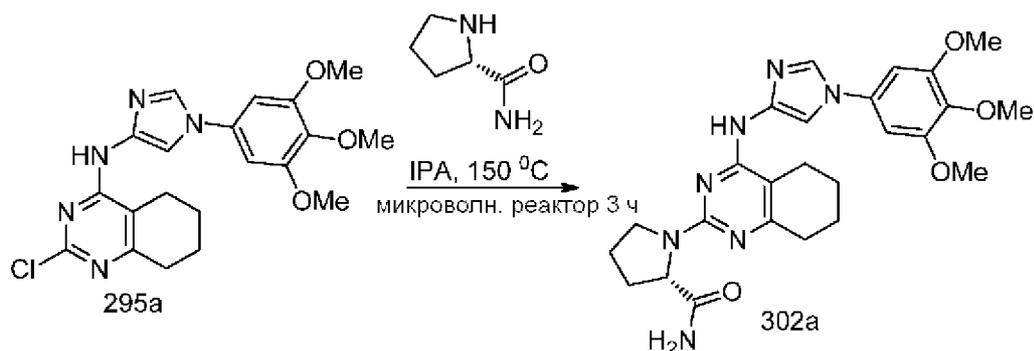
Стадия 1: Получение (R)-1-(2-хлорфуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (301a)

Соединение 301a получали из 2,4-дихлорфуро[3,2-d]пиримидина (1a) (500 мг, 2,65 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола (281 мг, 2,78 ммоль), DIPEA (1,39 мл, 7,94 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (R)-1-(2-хлорфуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (301a) (360 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,05-4,78 (m, 1H), 4,60-4,20 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 3,72-3,39 (m, 3H), 2,16-1,82 (m, 4H).

Стадия 2: Получение (R)-1-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (301b)

Соединение 301b получали из (R)-1-(2-хлорфуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (301a) (0,35 г, 1,38 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (395 мг, 1,59 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 296 мг, 0,62 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (190 мг, 0,21 ммоль) и карбоната цезия (1349 мг, 4,14 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (80 г) при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (301b) (125 мг, 19% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,92-10,79 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,82-10,67 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,49 (s, 1H), 8,43-8,30 (m, 1H), 7,79 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,15-3,88 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,46 (m, 2H), 2,22-1,89 (m, 4H); MS (ES+): 467,3 (M+1), 489,3 (M+Na), (ES-): 501,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,5%.

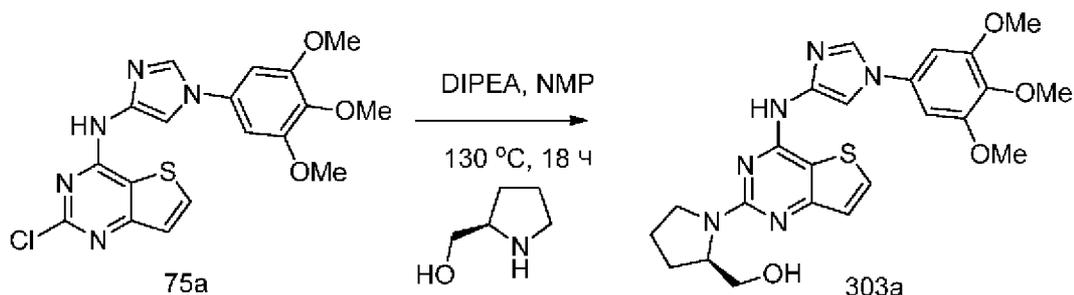
Схема 302



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (302a)

Соединение 302a получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина (295a) (300 мг, 0,72 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамида (206 мг, 1,8 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (302a) (152 мг, 43% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,95-11,68 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,22-9,90 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,54-8,15 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,24 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,12 (s, 2H), 4,68-4,55 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,47 (m, 2H), 2,86-2,66 (m, 2H), 2,60-2,41 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 3H), 1,86-1,62 (m, 4H); MS (ES $^+$): 494,3 (M+1), 516,3 (M+Na), (ES $^-$): 528,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,22%.

Схема 303

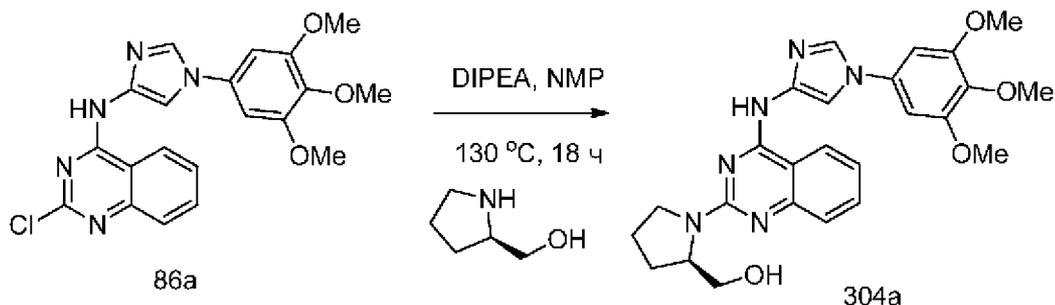


Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (303a)

Соединение 303a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (75a) (500 мг, 1,2 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,47 мл, 4,79 ммоль), DIPEA (1,25 мл, 7,18 ммоль) в NMP (5 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-

80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (303a) (0,335 г, 58,0% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 13,60 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,14-6,94 (m, 2H), 4,65-4,32 (m, 1H), 4,12-3,33 (m, 13H), 2,25-1,69 (m, 4H). MS (ES+): 483,3 (M+1); MS (ES-): 517,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,38%.

Схема 304

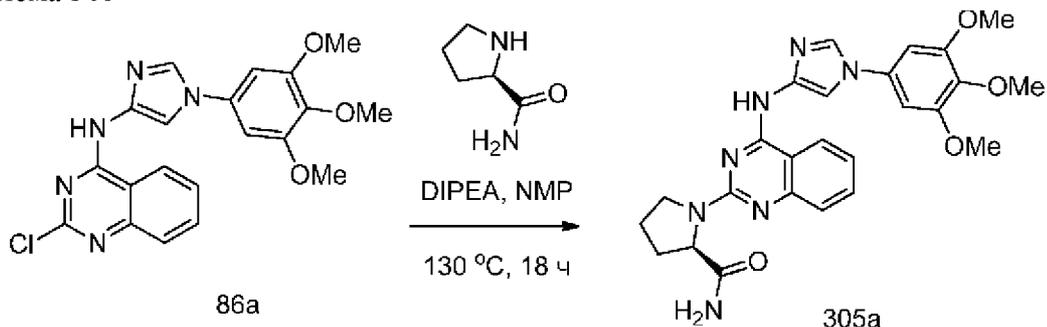


Получение

(R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (304a)

Соединение 304a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (86a) (370 мг, 0,9 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,36 мл, 3,59 ммоль), DIPEA (0,94 мл, 5,39 ммоль) в NMP (5 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем очистки с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (304a) (195 мг, 46% выход), соль с HCl в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 9,00-8,58 (m, 1H), 8,37-7,98 (m, 2H), 7,83 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58-7,29 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,81-4,41 (m, 1H), 4,12-3,35 (m, 13H), 2,30-1,65 (m, 4H); MS (ES+): 477,4 (M+1); MS (ES-): 511,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 92,69%.

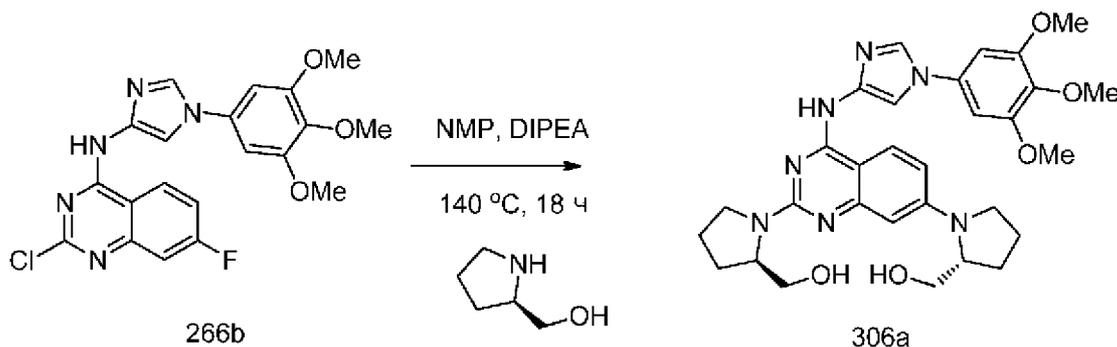
Схема 305



Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (305a)

Соединение 305a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (86a) (370 мг, 0,9 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамид (410 мг, 3,59 ммоль), DIPEA (0,94 мл, 5,39 ммоль) в NMP (5 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C18 колонка, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (305a) (255 мг, 58,0% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,69 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (t, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, J=1,9 Гц, 2H), 4,73 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,40-1,72 (m, 4H). MS (ES⁺): 490,4 (M+1); MS (ES⁻): 524,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 93,74%.

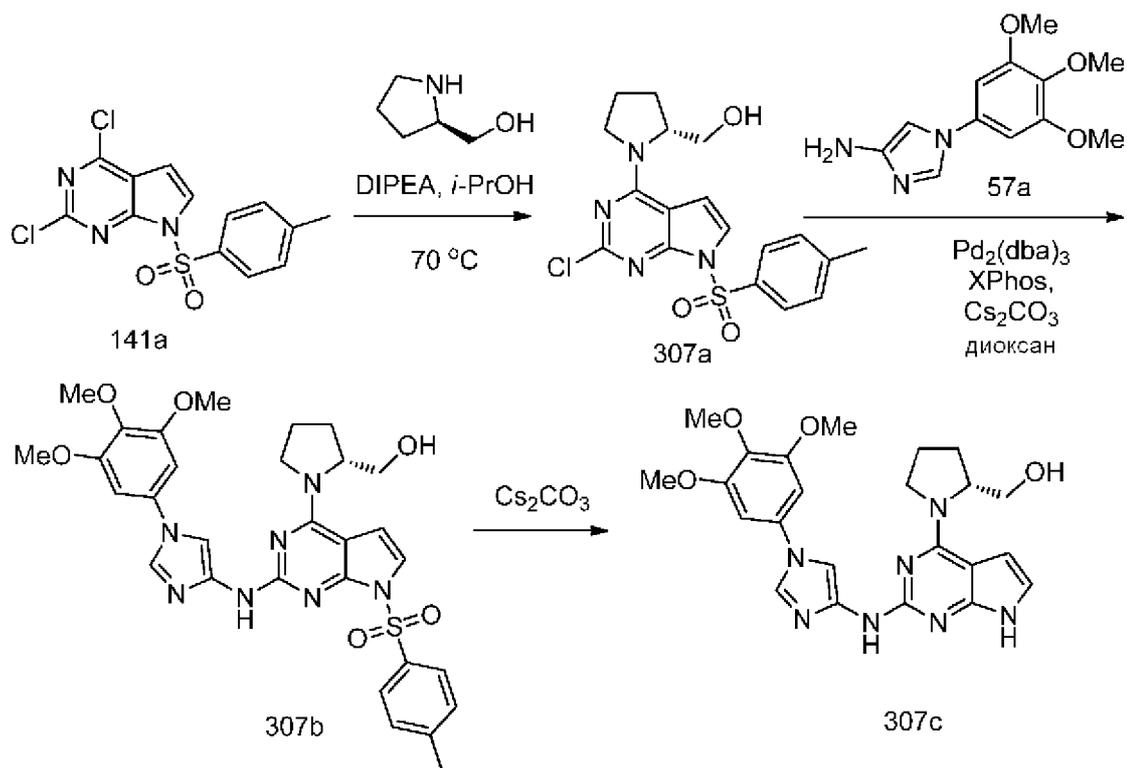
Схема 306



Получение ((2R,2'R)-1,1'-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2,7-диил)бис(пирролидин-2,1-диил))диметанола (306a)

Соединение 306a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-7-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (266b) (300 мг, 0,47 ммоль) и (R)-пирролидин-2-илметанола (0,18 мл, 1,86 ммоль) в NMP (4 мл) с использованием DIPEA (0,49 мл, 2,79 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] ((2R,2'R)-1,1'-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2,7-диил)бис(пирролидин-2,1-диил))диметанол (306a) (62 мг, 23% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,85 (2s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,27-6,95 (m, 3H), 6,81 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,65-4,32 (m, 1H), 4,09-2,95 (m, 18H), 2,27-1,57 (m, 8H). MS (ES⁺): 576,5 (M+1). Чистота по данным HPLC: 93,12%.

Схема 307



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (307c)

Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (307a)

Соединение 307a получали из 2,4-дихлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (141a) (1 г, 2,92 ммоль) в 2-пропанол (10 мл), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,3 г, 2,92 ммоль), DIPEA (0,77 мл, 4,38 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%]

(R)-(1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (307a) (562 мг, 47% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆, смесь поворотных изомеров) δ 8,06-7,89 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,62 (2s, 1H), 7,46 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,90 (2s, 1H), 4,94 (2s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,91-3,58 (m, 2H), 3,59-3,38 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-1,77 (m, 4H).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (307b)

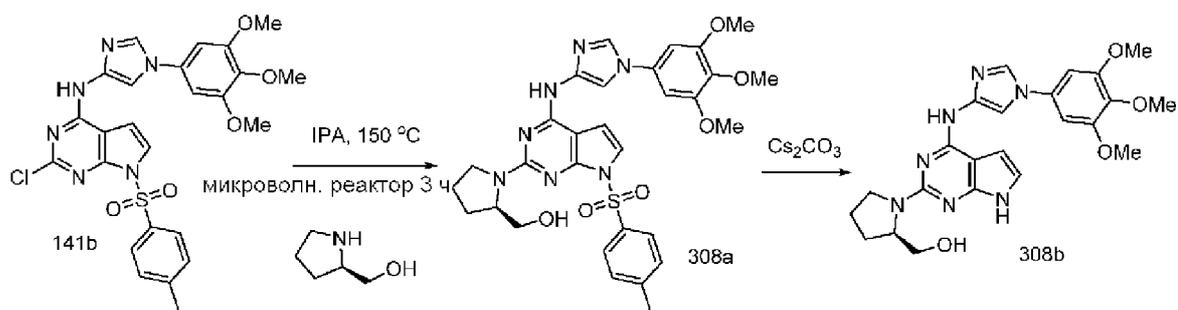
Соединение 307b получали из (R)-(1-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (307a) (562 мг, 1,38 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (396 мг, 1,59 ммоль, свободное основание), дидцлогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 296 мг, 0,62 ммоль), карбоната цезия (1349 мг, 4,14 ммоль), Pd₂(dba)₃ (190 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с

помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-60%], (R)-(1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (307b) (215 мг, 25% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 642,3 (M+Na), (ES-): 618,4 (M-1), 655,3 (M+Cl).

Стадия 3: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (307c)

Соединение 307c получали из (R)-(1-(7-тозил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (307b) (200 мг, 0,32 ммоль) и Cs₂CO₃ (315 мг, 0,97 ммоль) в смеси MeOH/THF (10 мл, 3:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%], затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью CH₃CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%], (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (307c) (45 мг, 30% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,73-10,32 (2s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,43 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21-7,06 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,68-4,38 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,89-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,38 (m, 2H), 2,23-1,89 (m, 4H); MS (ES+): 466,4 (M+1), 488,3 (M+Na), (ES-): 500,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,79%.

Схема 308



Получение (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (308b)

Стадия 1: Получение (R)-(1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (308a)

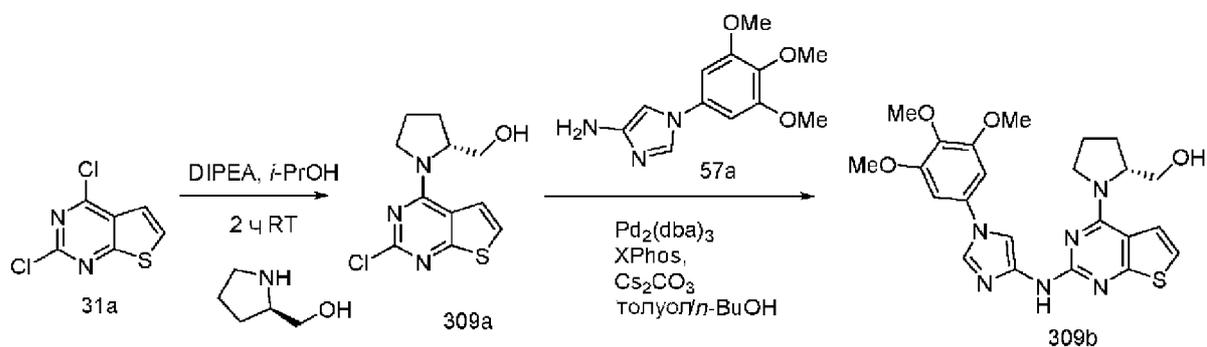
Соединение 308a получали из 2-хлор-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (141b) (500 мг, 0,9 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (273 мг, 2,7 ммоль) в 2-пропанол (3 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане] (R)-(1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-

7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (308a) (460 мг, 82% выход) в виде коричневого твердого вещества MS (ES+): 620,2 (M+1), (ES-): 654,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (308b)

Соединение 308b получали из (R)-(1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (308a) (450 мг, 0,73 ммоль) и Cs₂CO₃ (710 мг, 2,18 ммоль) в смеси MeOH/THF (20 мл, 3:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%], затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью CH₃CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%], (R)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (308b) (149 мг, 44% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69-11,08 (bs, 2H, способный обмениваться с D₂O), 8,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,55-4,28 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,84-3,46 (m, 4H), 2,07-1,99 (m, 4H); (ES+): 466,3 (M+1), (ES-): 500,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,37%.

Схема 309



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (309b)

Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (309a)

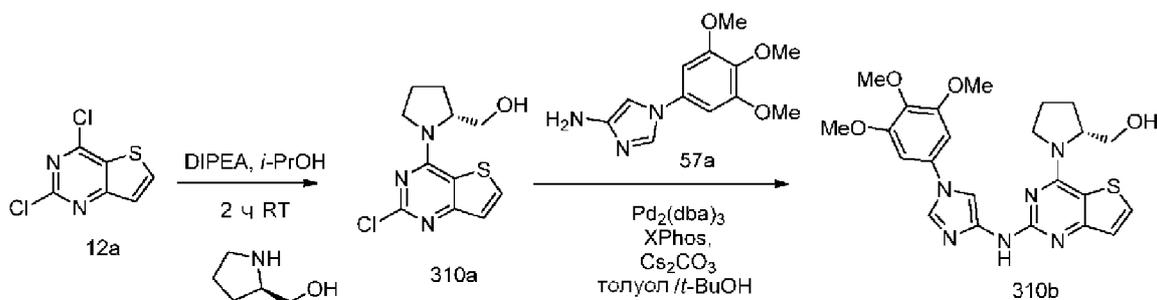
Соединение 309a получали из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (1 г, 4,88 ммоль) в 2-пропанол (10 мл), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,48 мл, 4,88 ммоль), DIPEA (2,56 мл, 14,63 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (R)-(1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (309a) (0,22 г, 17% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES-): 304,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (309b)

Соединение 309b получали из (R)-(1-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (309a) (0,2 г, 0,74 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-

имидазол-4-амина (57a) (185 мг, 0,741 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 212 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (725 мг, 2,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (204 мг, 0,22 ммоль) в смеси толуол/н-бутанол (30 мл, отношение: 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (309b) (52 мг, 15% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,37 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,71-4,43 (m, 1H), 4,10-3,31 (m, 13H), 2,24-1,71 (m, 4H). MS (ES⁺): 483,3 (M+1); MS (ES⁻): 517,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,16%.

Схема 310



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (310b)

Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (310a)

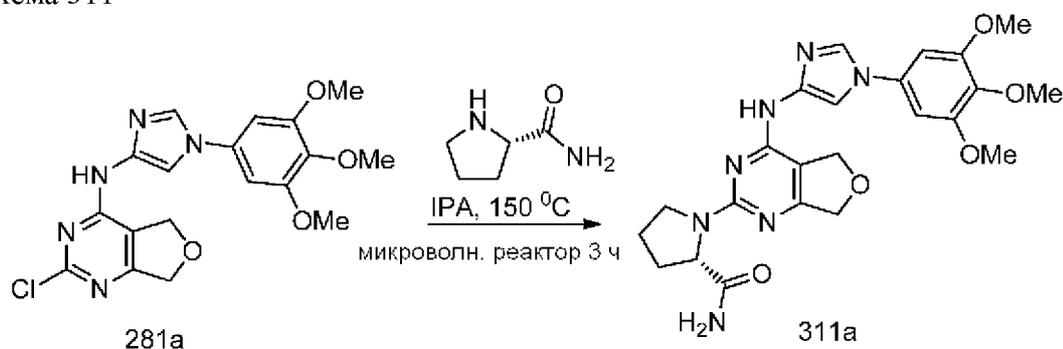
Соединение 310a получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (1 г, 4,88 ммоль) в 2-пропанол (10 мл), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,48 мл, 4,88 ммоль), DIPEA (2,56 мл, 14,63 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало (R)-(1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (310a) (780 мг, 59% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 4,09-3,73 (m, 2H), 3,61 (ddd, J=10,7, 5,7, 3,5 Гц, 1H), 3,49 (dt, J=11,2, 6,5 Гц, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,97 (s, 2H); MS (ES⁻): 268 (M-1), 304,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (310b)

Соединение 310b получали из (R)-(1-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (310a) (300 мг, 1,11 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (277 мг, 1,11 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 318 мг, 0,67 ммоль), карбоната цезия (1087

мг, 3,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (306 мг, 0,33 ммоль) в смеси толуол/*t*-бутанол (40 мл, отношение: 3:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (310b) (108 мг, 20% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,79-4,48 (m, 1H), 4,15-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,36-1,79 (m, 4H); MS (ES⁺): 483,3 (M+1); MS (ES⁻): 517,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,03%.

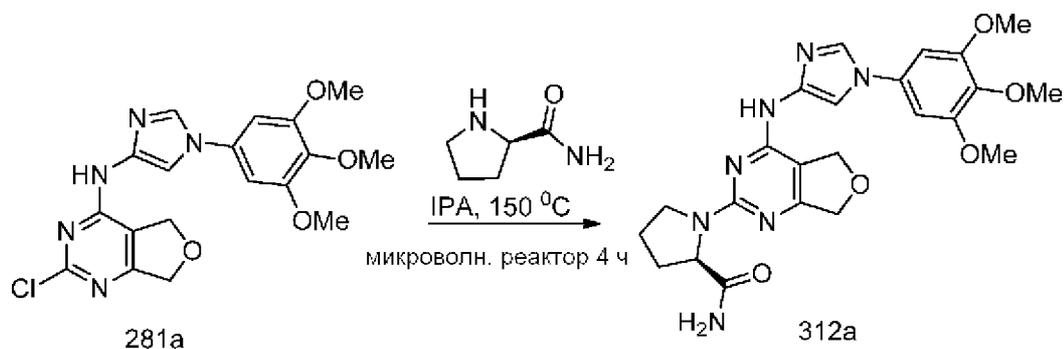
Схема 311



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (311a)

Соединение 311a получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин (281a) (400 мг, 0,99 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (339 мг, 2,97 ммоль) в 2-пропанол (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (311a) (315 мг, 66% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,47 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,24 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,13 (s, 2H), 5,07-4,91 (m, 4H), 4,57 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,49 (m, 1H), 2,39-2,16 (m, 1H), 2,14-1,88 (m, 3H); (ES⁺): 482,3 (M+1), (ES⁻): 516,3 (M+Cl), 997,5 (2M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,35%.

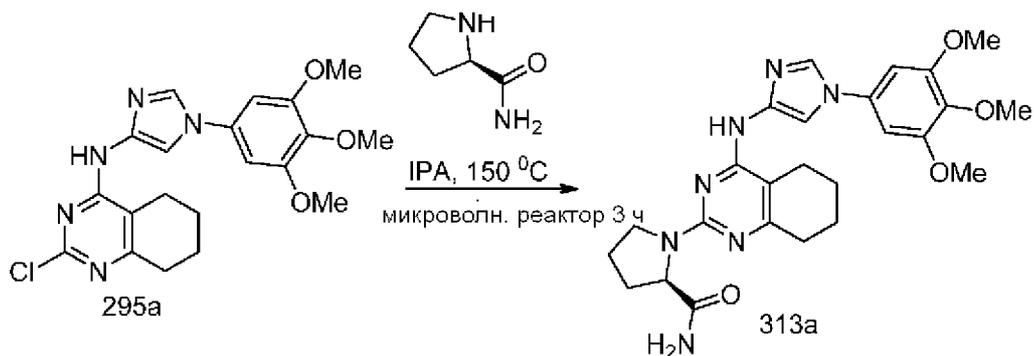
Схема 312



Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (312a)

Соединение 312a получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (281a) (400 мг, 0,99 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамида (339 мг, 2,97 ммоль) в 2-пропанол (3,5 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 100 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (312a) (106 мг, 22% выход), соль с HCl в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,38 (s, 1H), 7,82 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,24 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,11 (s, 2H), 5,07-4,91 (m, 4H), 4,67-4,46 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,50 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 3H); (ES+): 482,3 (M+1), (ES-): 516,3 (M+Cl), 997,5 (2M+Cl); Чистота по данным HPLC: 93,15%.

Схема 313

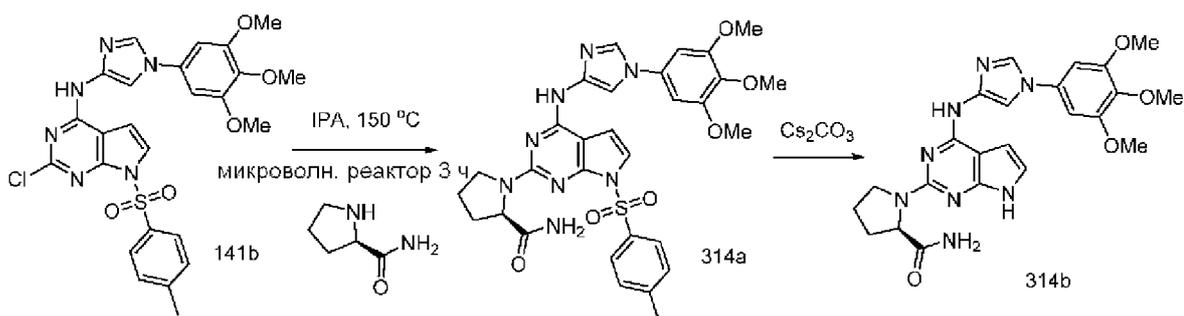


Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (313a)

Соединение 313a получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина (295a) (400 мг, 0,96 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоксамида (329 мг, 2,89 ммоль) в 2-пропанол (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 (100 г), при элюировании с

помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (313a) (286 мг, 60% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,12 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,22 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,13 (s, 2H), 4,64-4,50 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,50 (m, 2H), 2,90-2,63 (m, 2H), 2,62-2,39 (m, 2H), 2,36-2,16 (m, 1H), 2,13-1,86 (m, 3H), 1,86-1,62 (m, 4H); MS (ES $^+$): 494,3 (M+1), 516,3 (M+Na), (ES $^-$): 528,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,397%.

Схема 314



Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (314b)

Стадия 1: Получение (R)-1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (314a)

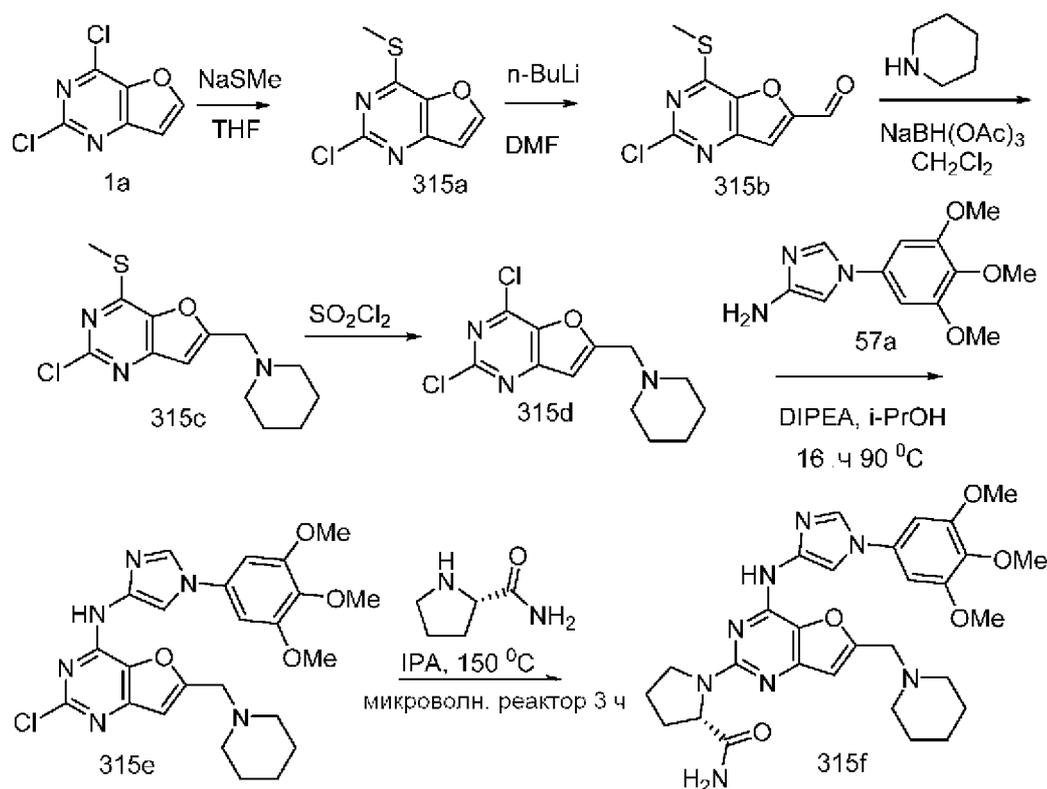
Соединение 314a получали из 2-хлор-7-тозил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (141b) (500 мг, 0,9 ммоль), (R)-пирролидин-2-карбоксамид (308 мг, 2,7 ммоль) в 2-пропанол (3 мл) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в дихлорметане] (R)-1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (314a) (430 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES $^+$): 633,4 (M+1); (ES $^-$): 631,4 (M-1)

Стадия 2: Получение (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (314b)

Соединение 314b получали из (R)-1-(7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (314a) (421 мг, 0,67 ммоль) и Cs $_2$ CO $_3$ (650 мг, 2,0 ммоль) в смеси MeOH/THF (14 мл, 3:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 141. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%], затем с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании с помощью CH $_3$ CN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-

ил)пирролидин-2-карбоксамид (314b) (88 мг, 28% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 11,17 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,23 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,12 (s, 2H), 7,00 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 4,66-4,56 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,69 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,66-3,48 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 3H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- $d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 11,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,61 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,69 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,62-3,37 (m, 2H), 2,31 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 2,05 (s, 3H); MS (ES+): 479,2(M+1), (ES-): 513,3 (M+Cl), 991,5 (2M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,43%.

Схема 315



Получение (S)-1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (315f)

Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(метилтио)фуоро[3,2-d]пиримидина (315a)

Соединение 315a получали из 2,4-дихлорфуоро[3,2-d]пиримидина (1a) (1 г, 5,29 ммоль) и тиометоксид натрия (385 мг, 5,29 ммоль) в THF (20 мл) и DMF (2 мл) по методике, описанной на стадии 1 схемы 70. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 24 г при элюировании этилацетатом в гексанах (от 0 до 20)] 2-хлор-4-(метилтио)фуоро[3,2-d]пиримидин (315a) (0,6 г, 56% выход); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-хлор-4-(метилтио)фуоро[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегида (315b)

Соединение 315b получали из 2-хлор-4-(метилтио)фуоро[3,2-d]пиримидина (315a)

(583 мг, 2,91) по методике, описанной на стадии 2 схемы 70. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г) при элюировании этилацетатом и гексаны] 2-хлор-4-(метилтио)фуоро[3,2-d]пиримидин-6-карбальдегида (315b) (403 мг, 61% выход) в виде светло-красного твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).

Стадия 3: Получение 2-хлор-4-(метилтио)-6-(пиперидин-1-илметил)фуоро[3,2-d]пиримидина (315c)

Соединение 315c получали по методике, описанной для восстановительного аминирования на стадии 1 схемы 105, из 2-хлор-4-(метилтио) фуоро [3, 2-d] пиримидин-6-карбальдегида (315b) (400 мг, 1,75 ммоль) в дихлорметане (10 мл) с использованием пиперидина (0,2 мл, 2,0 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (556 мг, 2,62 ммоль). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г) при элюировании с помощью (9:1) смеси метанол/этилацетат в гексанах) 2-хлор-4-(метилтио)-6-(пиперидин-1-илметил)фуоро[3,2-d]пиримидин (315c) (400 мг, 77% выход) в виде красного липкого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,01 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 4H), 1,56-1,43 (m, 4H), 1,43-1,28 (m, 2H).

Стадия 4: Получение 2,4-дихлор-6-(пиперидин-1-илметил)фуоро[3,2-d]пиримидина (315d)

Соединение 315d получали из 2-хлор-4-(метилтио)-6-(пиперидин-1-илметил)фуоро[3,2-d]пиримидина (315c) (390 мг, 1,31 ммоль) по методике, описанной на стадии 3 схемы 70. Это давало после обработки 2,4-дихлор-6-(пиперидин-1-илметил)фуоро[3,2-d]пиримидин (315d) (0,32 г, 85% выход); ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,17 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,45 (t, J=5,1 Гц, 4H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 2H).

Стадия 5: Получение 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (315e)

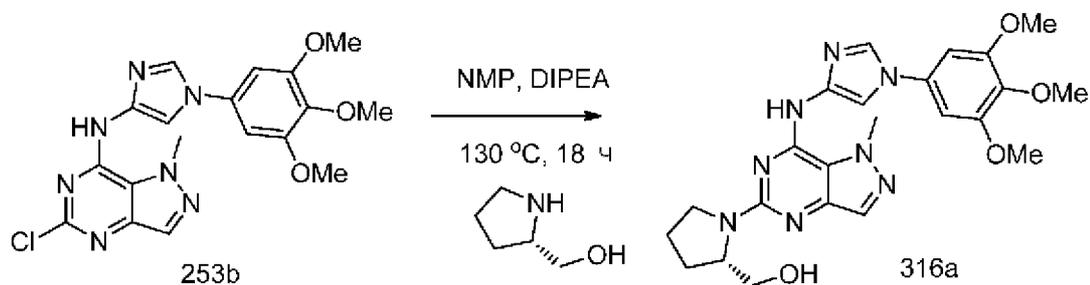
Соединение 315e получали из 2,4-дихлор-6-(пиперидин-1-илметил)фуоро[3,2-d]пиримидина (315d) (320 мг, 1,12 ммоль) в 2-пропанол (7 мл) с использованием DIPEA (0,59 мл, 3,35 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (279 мг, 1,12 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (315e) (132 мг, 24% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,47-2,36 (m, 4H), 1,54-1,42 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 2H).

Стадия 6: Получение (S)-1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (315f)

Соединение 315f получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (315e) (120 мг, 0,24 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоксамид (82

мг, 0,72 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 100 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (315f) (50 мг, 36% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,97 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,57 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,35 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,40 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,45 (m, 4H), 3,20-2,92 (m, 2H), 2,40-2,19 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 3H), 1,84 (m, 4H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,48-1,27 (m, 1H); MS (ES+): 577,4 (M+1), (ES-): 611,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,99%.

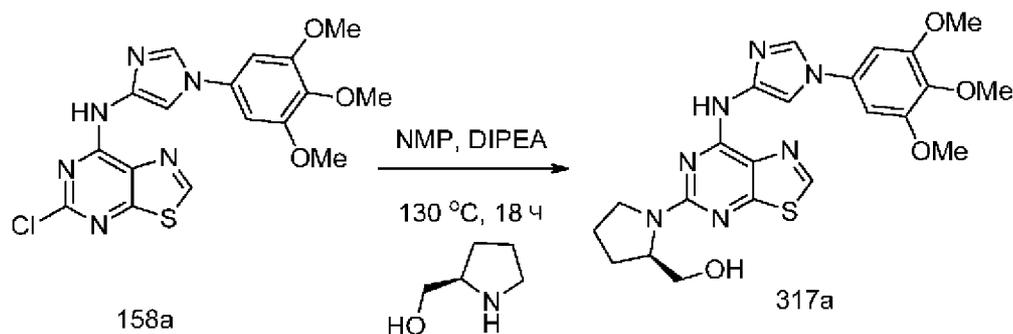
Схема 316



Получение (S)-1-(1-метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирололо[4,3-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)метанола (316a)

Соединение 316a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 5-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирололо[4,3-d]пиримидин-7-амин (253b) (200 мг, 0,48 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,19 мл, 1,92 ммоль) в NMP (3 мл) с использованием DIPEA (0,5 мл, 2,89 ммоль) в качестве основания. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(1-метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирололо[4,3-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)метанол (316a) (92 мг, 40% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,79 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,37 (s, 3H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,89-3,69 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,41 (m, 2H), 2,23-1,72 (m, 4H); MS (ES+): 481,4 (M+1); MS (ES-): 479,4 (M-1), 515,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,07%.

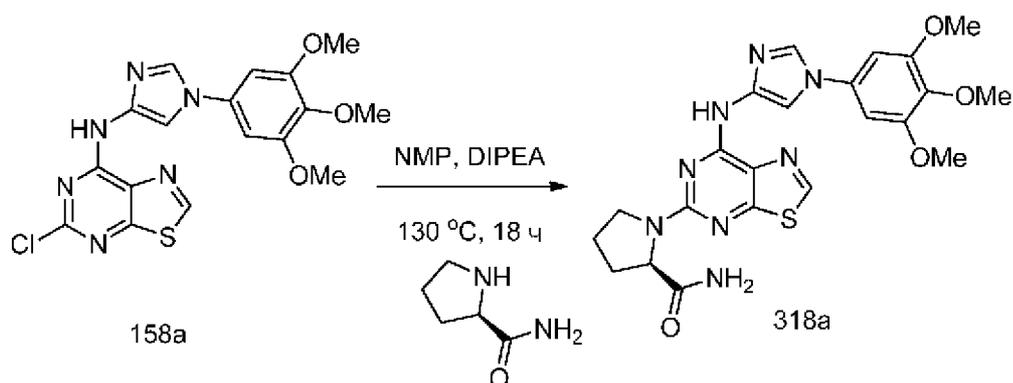
Схема 317



Получение (R)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)метанола (317a)

Соединение 317a получали из 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (158a) (400 мг, 0,96 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,38 мл, 3,82 ммоль), DIPEA (1,0 мл, 5,73 ммоль) в NMP (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)метанол (317a) (0,065 г, 14% выход), соль с HCl в виде коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,22-9,08 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,21-8,07 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,50-4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,47 (m, 3H), 3,42 (dd, J=10,5, 7,7 Гц, 1H), 2,22-1,74 (m, 4H); MS (ES⁺): 484,3 (M+1), 506,3 (M+Na); MS (ES⁻): 518,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 91,19%.

Схема 318

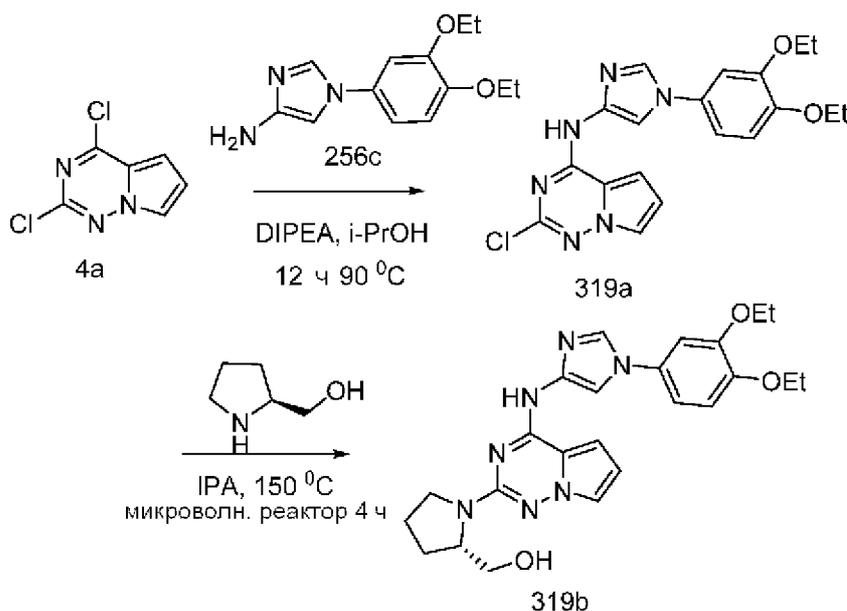


Получение (R)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (318a)

Соединение 318a получали из 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (158a) (400 мг, 0,96 ммоль), (R)-пирролидин-2-карбоксамид (436 мг, 3,82 ммоль), DIPEA (1,0 мл, 5,73 ммоль) в NMP (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-

80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)триазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (318a) (58 мг, 12% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): (смесь двух поворотных изомеров) 10,90 (2s, 1H), 9,31 (2s, 1H), 8,99 (2s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 4,50 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67-3,49 (m, 1H), 2,38-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 497,3 (M+1); MS (ES-): 495,3 (M-1), 531,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 93,36%.

Схема 319



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (319b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (319a)

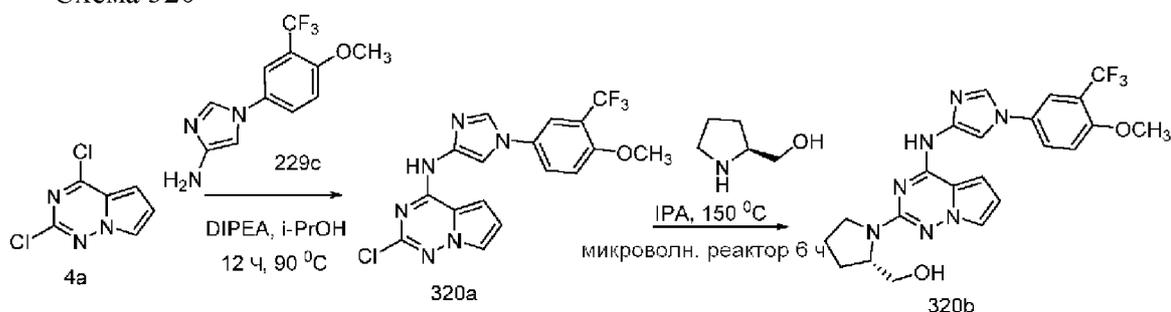
Соединение 319a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (350 мг, 1,86 ммоль) в 2-пропанол (7 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,58 ммоль) и 1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (256c) (460 мг, 1,86 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (319a) (320 мг, 43%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 8,15 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 6,72 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,15 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,07 (q, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,41-1,36 (m, 3H), 1,36-1,30 (m, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (319b)

Соединение 319b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (319a)

(250 мг, 0,63 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,19 мл, 1,88 ммоль) в 2-пропанол (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г) при элюировании с помощью DMA-80 в хлороформе] соединение 319b в виде свободного основания. Свободное основание повторно растворяли в ацетонитриле (5 мл), HCl (1 N, 5 мл) и сушили вымораживанием и получали (S)-(1-(4-((1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (319b) (131 мг, 45% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,11 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=4,4, 2,5 Гц, 1H), 4,24-4,11 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,70 (dd, J=10,0, 3,6 Гц, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 2,08-1,79 (m, 4H), 1,36 (q, J=6,9 Гц, 6H); MS (ES $^+$): 464,4 (M+1), 486,4 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 98,47%.

Схема 320



Получение (S)-(1-(4-((1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (320b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (320a)

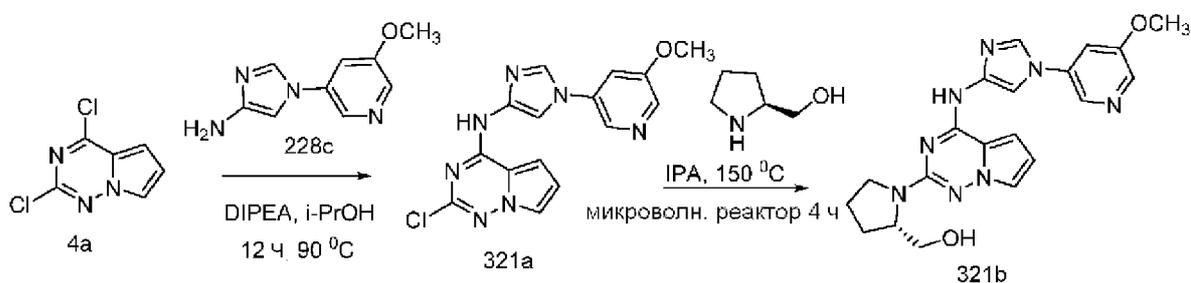
Соединение 320a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (250 мг, 1,33 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием DIPEA (0,7 мл, 3,99 ммоль) и 1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-амин (229c) (342 мг, 1,33 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (320a) (290 мг, 53% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,77 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=4,4, 2,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (320b)

Соединение 320b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (320a) (200 мг, 0,49 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,14 мл, 1,47 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-

хроматографии [(силикагель, 25 г) при элюировании с помощью DMA-80 в хлороформе] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 100 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(4-((1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (320b) (70 мг, 30% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,44 (s, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,97 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=4,4, 1,5$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J=4,8, 2,2$ Гц, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (dd, $J=10,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,45-3,27 (m, 2H), 2,08-1,82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -61,02; MS (ES^+), 474,3 (M+1), (ES^-), 508,3,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,68%.

Схема 321



Получение

(S)-(1-(4-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-

ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (321b)

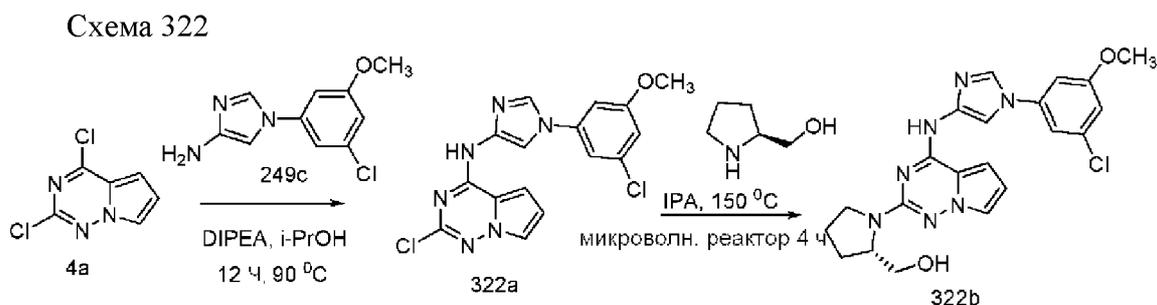
Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (321a)

Соединение 321a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (420 мг, 2,23 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,17 мл, 6,7 ммоль) и 1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-амина (228c) (425 мг, 2,23 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (321a) (290 мг, 53% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,53 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,76 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (321b)

Соединение 321b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (321a) (300 мг, 0,88 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,35 мл, 3,51 ммоль) в 2-пропанол (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г) при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе] соединение 321b в виде свободного основания. Свободное основание повторно растворяли в ацетонитриле (5 мл), HCl (1 N, 5 мл) и сушили вымораживанием и получали (S)-(1-(4-

((1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (321b) (180 мг, 51% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,75-8,62 (m, 1H), 8,57-8,44 (m, 1H), 8,41-8,29 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95-7,78 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,15 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 6,42 (dt, J=4,6, 1,7 Гц, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (dd, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 3,57-3,44 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,08-1,81 (m, 4H).; MS (ES $^+$): 407,3 (M+1), 429,3 (M+Na), 441,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,89%.



Получение (S)-(1-(4-((1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (322b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (322a)

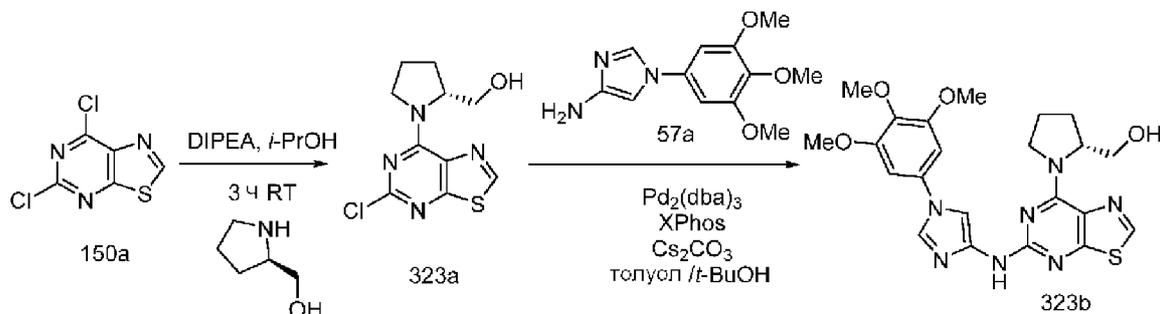
Соединение 322a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (350 мг, 1,86 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,58 ммоль) и 1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (249c) (416 мг, 1,86 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (322a) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,34 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,78 (q, J=1,5, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,23 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=4,3, 2,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (322b)

Соединение 322b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (322a) (250 мг, 0,67 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,26 мл, 2,67 ммоль) в 2-пропанол (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г) при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе] соединение 322b в виде свободного основания. Свободное основание повторно растворяли в ацетонитриле (5 мл), HCl (1 N, 5 мл) и сушили вымораживанием и получали (S)-(1-(4-((1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (322b) (96 мг, 33% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,55 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,43 (t, J=2,0 Гц,

1H), 7,31 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 7,05 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=4,4, 2,4 Гц, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (dd, J=10,2, 3,6 Гц, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,44-3,28 (m, 2H), 2,07-1,84 (m, 4H); (ES+): 440,3 (M+1), 462,3 (M+Na), 474,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,39%.

Схема 323



Получение (R)-(1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (323b)

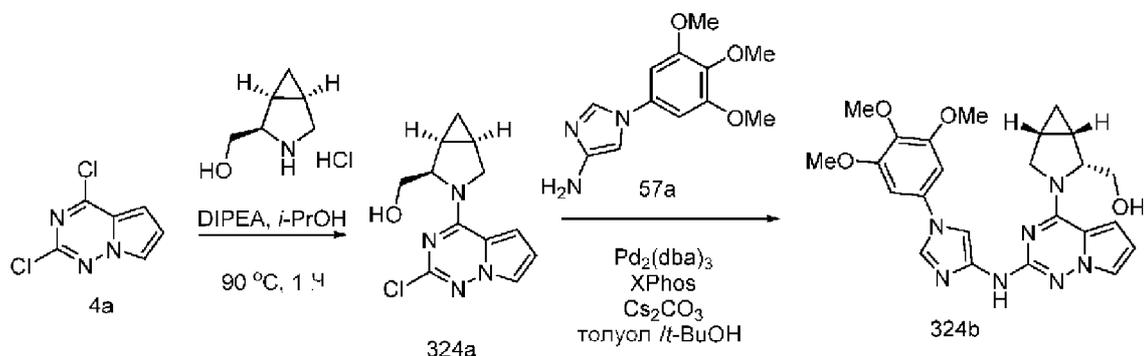
Стадия 1: Получение (R)-(1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (323a) Соединение 323a получали из 5,7-дихлортриазоло[5,4-d]пиримидина (150a) (500 мг, 1,587 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола (0,24 мл, 2,43 ммоль), DIPEA (1,27 мл, 7,28 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 30%] (R)-(1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанол (323a) (0,301 г, 46% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 5,16-4,96 (m, 1H), 4,94-4,63 (m, 1H), 4,52-3,87 (m, 2H), 3,79-3,20 (m, 2H), 2,53-1,69 (m, 6H); MS (ES-): 269,1 (M-1), 305,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (323b)

Соединение 323b получали из (R)-(1-(5-хлортриазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (323a) (0,3 г, 1,11 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (276 мг, 1,11 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 317 мг, 0,67 ммоль), карбоната цезия (1083 мг, 3,32 ммоль), Pd₂(dba)₃ (304 мг, 0,33 ммоль) в толуоле (20 мл) и трет-бутаноле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (R)-(1-(5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанол (323b) (128 мг, 24% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,31 (bs, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,93 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,27-4,99 (m,

1H), 4,72-4,41 (m, 1H), 4,31-4,10 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,54-3,36 (m, 1H), 2,32-1,82 (m, 4H); MS (ES-): 518,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,15%.

Схема 324



Получение ((1S,2R,5R)-3-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (324b)

Стадия 1: Получение ((1S,2R,5R)-3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (324a)

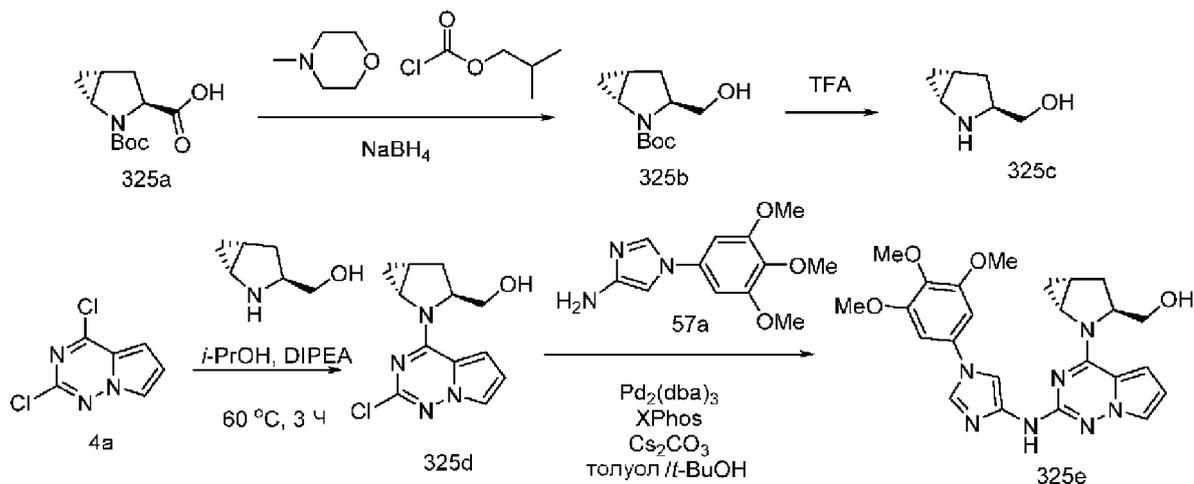
Соединение 324a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (113 мг, 0,6 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) с использованием (1S,2R,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-илметанолгидрохлорида (105 мг, 0,4 ммоль), DIPEA (0,32 мл, 1,81 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки ((1S,2R,5R)-3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанол (324a) (105 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,72 (dd, $J=2,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=4,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=4,6, 2,7$ Гц, 1H), 4,99 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 0,85-0,70 (m, 1H), 0,62 (q, $J=4,5$ Гц, 1H); MS (ES-): 263,2 (M-1); 299,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение ((1S,2R,5R)-3-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (324b)

Соединение 324b получали из ((1S,2R,5R)-3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (324a) (0,1 г, 0,38 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (94 мг, 0,38 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 108 мг, 0,23 ммоль), карбоната цезия (369 мг, 1,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (104 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (10 мл) и трет-бутаноле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в

воде] с последующей лиофилизацией ((1S,2R,5R)-3-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанол (324b) (55 мг, 31% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,04-7,88 (m, 1H), 7,64 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,93-6,78 (m, 1H), 6,54 (dd, $J=4,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,67-4,42 (m, 1H), 4,23-3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,30 (t, $J=9,1$ Гц, 1H), 2,07-1,73 (m, 2H), 0,90-0,47 (m, 2H); MS (ES+): 478,4 (M+1), 500,3 (M+Na); MS (ES-): 512,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,28%.

Схема 325



Получение ((1R,3S,5R)-2-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (325e)

Стадия 1: Получение (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (325b)

При перемешивании к раствору (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (325a) (100 мг, 0,44 ммоль; CAS # 197142-34-0) и N-метилморфолина (0,05 мл, 0,44 ммоль) в THF (5 мл) добавляли изобутилхлорформиат (0,06 мл, 0,44 ммоль) при -5°C . Через 10 мин смесь фильтровали через целит и осадок промывали с помощью THF (3×20 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и осторожно добавляли раствор NaBH_4 (25 мг, 0,66 ммоль) в воде (0,8 мл) (энергично выделялся газ). После разбавления водой (10 мл), раствор промывали с помощью EtOAc ($3 \times$). Органические слои собирали, сушили, фильтровали выпаривали при пониженном давлении и получали (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (325b) (100 мг) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 236,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение (1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илметанола (325c)

К раствору (1R,3S,5R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (325b) (100 мг, 0,47 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (0,17 мл, 2,2 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме и получали (1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илметанол (325c) (100 мг, 100% выход),

соль с TFA в виде прозрачного масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

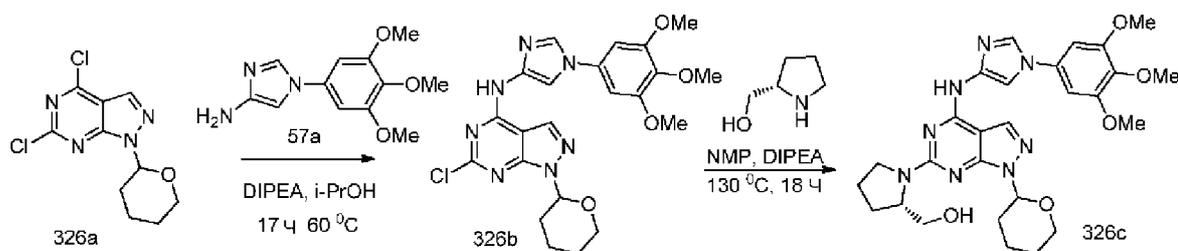
Стадия 3: Получение ((1R,3S,5R)-2-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (325d)

К раствору 2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазина (4a) (83 мг, 0,44 ммоль) в IPA (5 мл) добавляли (1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илметанол, соль с TFA (325c) (100 мг, 0,44 ммоль) и DIPEA (0,23 мл, 1,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C, охлаждали до RT (комнатная температура) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] и получали ((1R,3S,5R)-2-(2-хлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанол (325d) (75 мг, 64% выход) в виде полужидкого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,72-6,64 (m, 1H), 4,96 (t, J=5,8 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,55-4,44 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 1H), 0,68-0,57 (m, 1H); MS (ES⁺): 265,2 (M+1); (ES⁻): 299,2, 301,2 (M+Cl).

Стадия 4: Получение ((1R,3S,5R)-2-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (325e)

Соединение 325e получали из ((1R,3S,5R)-2-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (325d) (75 мг, 0,28 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (78 мг, 0,31 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 54 мг, 0,11 ммоль), карбоната цезия (185 мг, 0,57 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (10 мл, 3:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 100%], затем колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] ((1R,3S,5R)-2-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанол (325e) (15 мг, 11% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,37 (s, 1H), 7,91 (d, J=1,8 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,60-6,51 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,67-3,56 (m, 3H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,27-1,13 (m, 1H), 0,58 (s, 1H); MS (ES⁺): 478,3 (M+1); (ES⁻): 512,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC, 96,96%.

Схема 326



Получение ((2S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (326с)

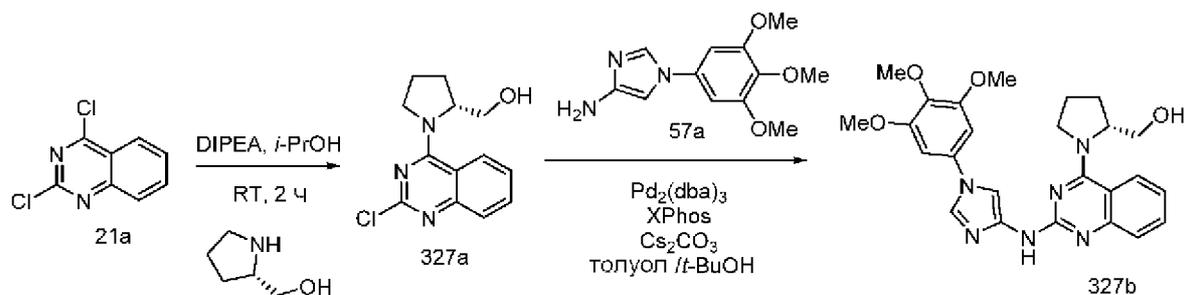
Стадия 1: Получение 6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (326b)

Соединение 326b получали из 4,6-дихлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (326a) (500 мг, 1,83 ммоль; получали по методике, описанной в публикации Su, Qibin et al; в Journal of Medicinal Chemistry, 57(1), 144-158; 2014) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (0,96 мл, 5,49 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (479 мг, 1,92 ммоль, свободное основание) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (326b) (660 мг, 74% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,79 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 2,47-2,23 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,65-1,38 (m, 2H); MS (ES+): 486,3 (M+1), (ES-): 484,3 (M-1).

Стадия 2: Получение ((2S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (326с)

Соединение 326с получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (326b) (200 мг, 0,41 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,16 мл, 1,65 ммоль) и DIPEA (0,43 мл, 2,47 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в хлороформе от 0 до 50%] ((2S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (326с) (128 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6 , смесь поворотных изомеров) δ 10,57 (2s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,13-7,81 (2s, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,84-5,52 (m, 1H), 4,98 (2s, 1H), 4,52-4,07 (2s, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,38 (m, 4H), 2,46-2,32 (m, 1H), 1,88 (m, 6H), 1,54 (m, 2H); MS (ES+): 551,4 (M+1), 573,3 (M+Na); MS (ES-): 549,4 (M-1). Чистота по данным HPLC: 96,22%.

Схема 327



Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (327b)

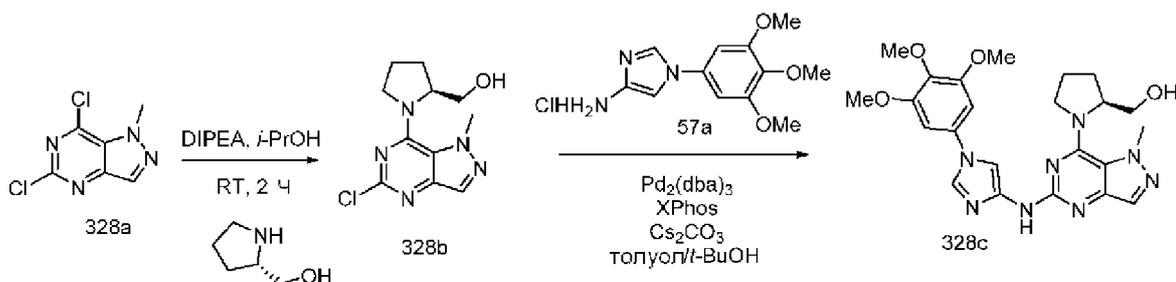
Стадия 1: Получение (R)-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (327a)

Соединение 327a получали из 2,4-дихлорхиназолина (21a) (1 г, 5,02 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола (0,5 мл, 5,02 ммоль), DIPEA (2,63 мл, 15,07 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (R)-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (327a) (230 мг, 17% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 264,3 (M+1); (ES⁻) 298,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (327b)

Соединение 327b получали из (R)-(1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (327a) (140 мг, 0,53 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (132 мг, 0,53 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 152 мг, 0,32 ммоль), карбоната цезия (519 мг, 1,59 ммоль), Pd₂(dba)₃ (146 мг, 0,16 ммоль) в толуоле (15 мл) и трет-бутаноле (5 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 100%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (R)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (327b) (35 мг, 14% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,50 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,98-4,72 (m, 1H), 4,29-4,04 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,22-1,88 (m, 4H); MS (ES⁺): 477,4 (M+1), 499,3 (M+Na); MS (ES⁻): 511,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,57%.

Схема 328



Получение (S)-(1-(1-метил-5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (328с)

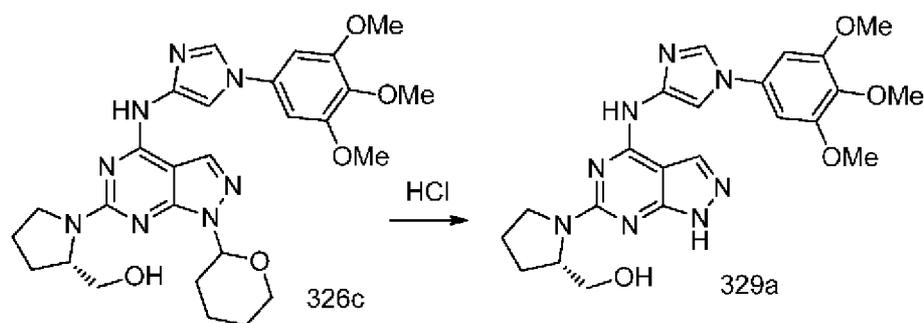
Стадия 1: Получение (S)-(1-(5-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (328b)

Соединение 328b получали из 5,7-дихлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (328a) (0,2 г, 0,99 ммоль; CAS # 939979-32-5) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,1 мл, 0,99 ммоль), DIPEA (0,52 мл, 2,96 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(5-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанол (328b) (252 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 268,2 (M+1); (ES-) 266,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(1-метил-5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (328с)

Соединение 328с получали из (S)-(1-(5-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанола (328b) (250 мг, 0,934 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (233 мг, 0,93 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 267 мг, 0,56 ммоль), карбоната цезия (913 мг, 2,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (257 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (20 мл) и трет-бутаноле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией (S)-(1-(1-метил-5-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-ил)метанол (328с) (48 мг, 11% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,97 (d, J=2,4 Гц, 2H), 4,90-4,60 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, J=2,3 Гц, 6H), 3,85-3,69 (m, 1H), 3,68 (d, J=2,3 Гц, 3H), 3,67-3,37 (m, 1H), 2,18-1,91 (m, 4H), 1,87-1,69 (m, 1H); MS (ES+): 481,3 (M+1), 503,3 (M+Na); MS (ES-): 515,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,00%.

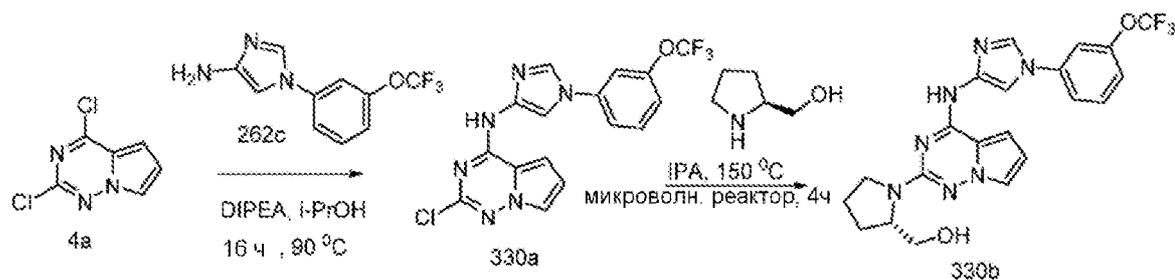
Схема 329



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (329a)

К раствору ((2S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (326с) (50 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли хлорид водорода (3 М в MeOH) (3,31 мг, 0,09 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] и колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (329a) (34 мг, 80% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆; смесь поворотных изомеров) δ 12,63 (2s, 2H), 12,07 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (2s, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,69-4,27 (2m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62-3,40 (m, 2H), 2,23-1,76 (m, 4H); MS (ES⁺): 467,3 (M+1); MS (ES⁻): 501,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 92,77%.

Схема 330



Получение (S)-1-(4-((1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (330b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (330a)

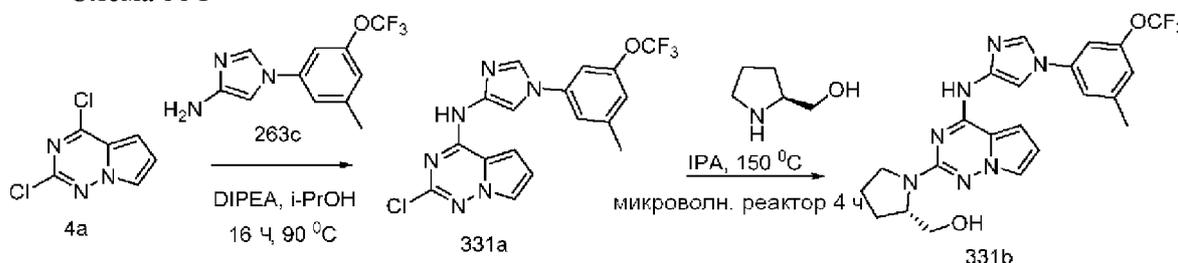
Соединение 330a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (350 мг, 1,86 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,58 ммоль) и 1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амин (262с) (453 мг, 1,86 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (330a)

(0,29 г, 39% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,37 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=2,7, 1,6$ Гц, 2H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,42 (dt, $J=6,6, 2,4$ Гц, 2H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -56,76.

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (330b)

Соединение 330b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (330a) (250 мг, 0,63 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,25 мл, 2,53 ммоль) в 2-пропанол (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г) при элюировании с помощью DMA-80 в хлороформе] соединение 330b в виде свободного основания. Свободное основание повторно растворяли в ацетонитриле (10 мл), HCl (1 N, 10 мл) и сушили вымораживанием и получали (S)-(1-(4-((1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (330b) (43 мг, 15% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,63 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,40 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,66-3,48 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,12-1,77 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -56,77; MS (ES+): 460,3 (M+1), 482,2 (M+Na), (ES-): 458,4 (M-1); Чистота по данным HPLC: 99,17%.

Схема 331



Получение (S)-(1-(4-((1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (331b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (331a)

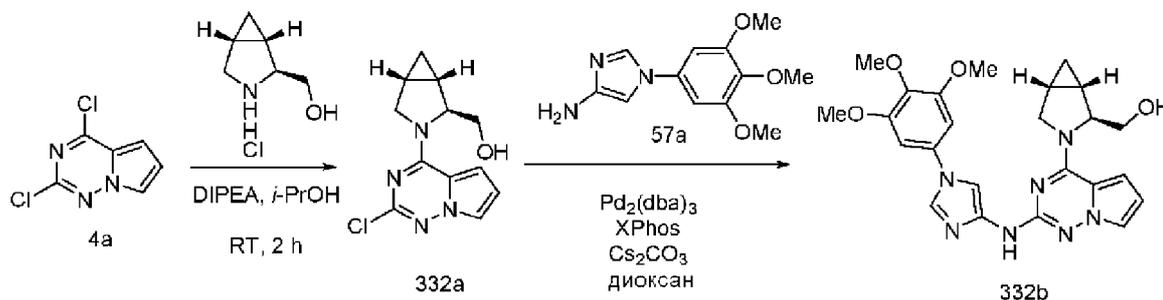
Соединение 331a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (285 мг, 1,52 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,79 мл, 4,55 ммоль) и 1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (263c) (0,93 г, 1,52 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (331a) (312 мг, 50% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,32 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,72 (dd,

$J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 2,45 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -56,65.

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (331b)

Соединение 331b получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (331a) (250 мг, 0,61 ммоль) и (S)-пирролидин-2-илметанола (0,24 мл, 2,45 ммоль) в 2-пропанол (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г) при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе] соединение 331b в виде свободного основания. Свободное основание повторно растворяли в ацетонитриле (10 мл), HCl (1 N, 10 мл) и сушили вымораживанием и получали (S)-(1-(4-((1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (331b) (125 мг, 43% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,44 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,41 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,76 (dd, $J=10,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,48 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13-1,80 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -56,67; MS (ES+): 474,3 (M+1), 496,3 (M+Na), (ES-): 508,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,18%.

Схема 332



Получение ((1S,2S,5R)-3-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (332b)

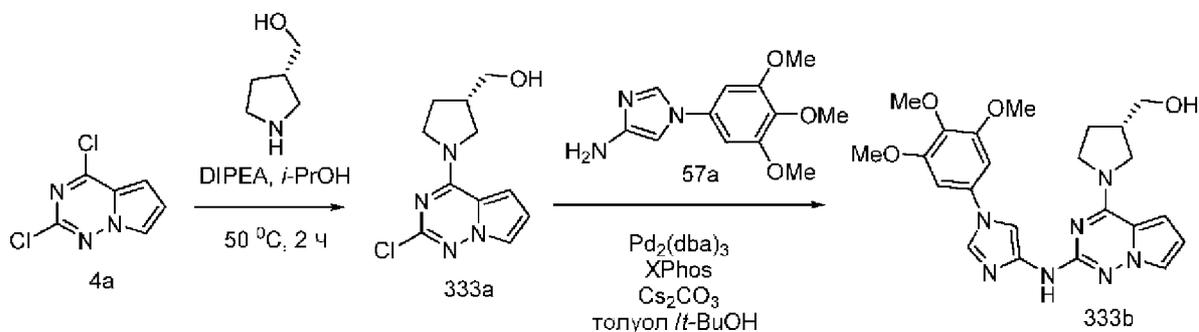
Стадия 1: Получение ((1S,2S,5R)-3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (332a)

Соединение 324a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (113 мг, 0,6 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) с использованием (1S,2S,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-илметанолгидрохлорида (90 мг, 0,6 ммоль, CAS# 1818847-65-2), DIPEA (0,32 мл, 1,81 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки ((1S,2S,5R)-3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанол (332a) (117 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74-7,68 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,67 (dd, $J=4,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,93 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,50 (dd, $J=5,6, 3,1$ Гц, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,76-3,48 (m, 2H), 1,84-1,58 (m, 2H), 0,78-0,66 (m, 1H), 0,20-0,05 (m, 1H).

Стадия 2: Получение ((1S,2S,5R)-3-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (332b)

Соединение 332b получали из ((1S,2S,5R)-3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанола (332a) (110 мг, 0,42 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (129 мг, 0,52 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 89 мг, 0,19 ммоль), карбоната цезия (406 мг, 1,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (57 мг, 0,06 ммоль) диоксан (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией ((1S,2S,5R)-3-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метанол (332b) (45 мг, 23% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (d, J=17,2 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,54-4,16 (m, 1H), 4,09 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,69-3,35 (m, 2H), 1,96-1,55 (m, 2H), 0,83-0,67 (m, 1H), 0,21-0,05 (m, 1H); MS (ES⁺): 478,3 (M+1), 500,3 (M+Na), (ES⁻): 512,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 99,35%.

Схема 333



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (333b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (333a)

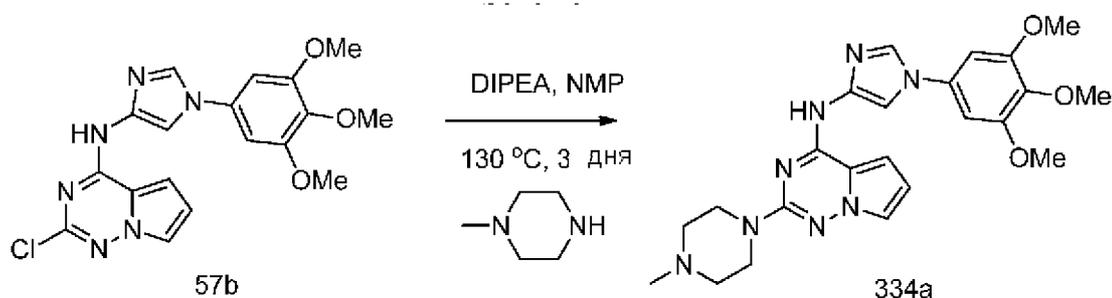
Соединение 333a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (500 мг, 2,66 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-3-илметанола (269 мг, 2,66 ммоль) и DIPEA (1,39 мл, 7,98 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), EtOAc в гексане в диапазоне 0-50%] (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанол (333a) (577 мг, 86% выход) в виде белого полужидкого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (s, 1H), 7,02-6,79 (m, 1H),

6,73-6,55 (m, 1H), 4,90-4,63 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,15-3,86 (m, 2H), 3,81-3,58 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,44-2,24 (m, 1H), 2,21-1,59 (m, 2H); MS (ES⁻): 251,1 (M-1), 287,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (333b)

Соединение 333b получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанола (333a) (550 мг, 2,18 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (651 мг, 2,61, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 415 мг, 0,87 ммоль), карбоната цезия (709 мг, 2,18 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (299 мг, 0,33 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (40 мл, отношение: 3:2) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DM80 в DCM 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-3-ил)метанол (333b) (325 мг, 32% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,27 (s, 1H), 7,91 (d, J=1,8 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,66 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,89 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 9H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,59-3,39 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,22-1,67 (m, 2H); MS (ES⁺): 466,3 (M+1), (ES⁻): 500,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,71%.

Схема 334

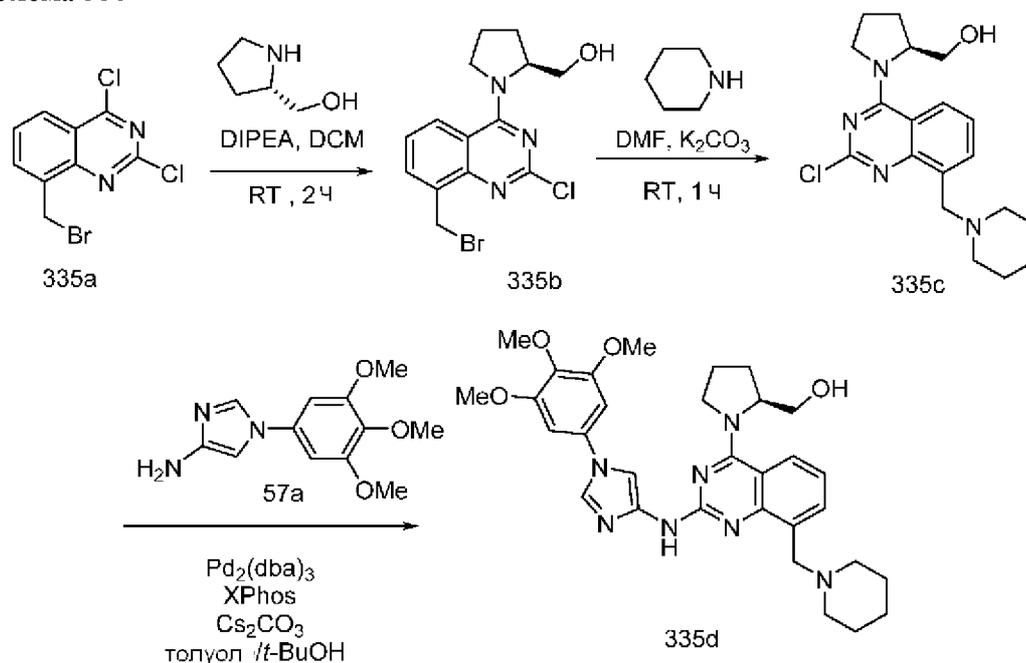


Получение 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (334a)

Соединение 334a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (57b) (200 мг, 0,5 ммоль), 1-метилпиперазина (0,22 мл, 2,0 ммоль) и DIPEA (0,52 мл, 2,99 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%), затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C18, 20 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде в диапазоне 0-100%] 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (334a) (152 мг, 66% выход), соль с HCl в виде

желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 11,35 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,06 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,55 (dt, $J=2,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,5$ Гц, 2H), 6,55 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=14,0$ Гц, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,38 (m, 4H), 3,19-2,97 (m, 2H), 2,75 (d, $J=4,4$ Гц, 3H). MS (ES⁺): 465,4 (M+1), 487,4 (M+Na); MS (ES⁻): 463,1 (M-1), 499,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,64%.

Схема 335



Получение (S)-(1-(8-(пиперидин-1-илметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (335d)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(8-(бромметил)-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (335b)

Соединение 335b получали из 8-(бромметил)-2,4-дихлорхиназолина (335a) (3,0 г, 10,27 ммоль; CAS#: 192218-38-5; Получали по методике, описанной в публикации Holmes, Jane L. et al; в Synthesis, 48(8), 1226-1234; 2016) в DCM (30 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,5 г, 4,95 ммоль) и DIPEA (3,9 г, 30,17 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 0-100% EtOAc в н-гексане) (S)-(1-(8-(бромметил)-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (335b) (1,4 г 38%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,22 (d, $J=8,7$, 1H), 7,92 (d, $J=7,0$, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,15-3,82 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,85 (m, 1H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-хлор-8-(пиперидин-1-илметил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (335c)

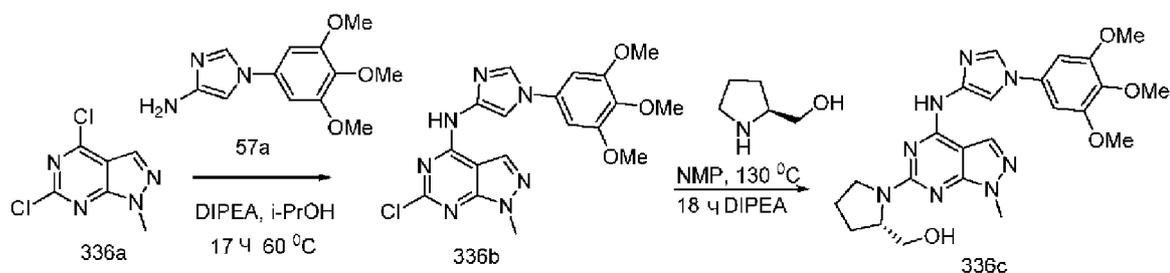
При перемешивании к раствору (S)-(1-(8-(бромметил)-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (335b) (1,4 г, 3,92 ммоль) в DMF (30 мл) при комнатной температуре добавляли пиперидин (0,4 г, 4,69 ммоль) и K_2CO_3 (1,6 г, 11,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, реакцию

останавливали водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали на колонке с силикагелем при элюировании с помощью 10% MeOH в DCM и получали (S)-(1-(2-хлор-8-(пиперидин-1-илметил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (335с) (220 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,18 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,47 (m, 1H), 4,86 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,65-4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 2,56 (m, 3H), 2,03 (d, m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,23 (m, 1H); MS (ES+): 361,3 (M+1), MS (ES-): 359,2 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(8-(пиперидин-1-илметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (335d)

Соединение 335d получали из (S)-(1-(2-хлор-8-(пиперидин-1-илметил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (335с) (150 мг, 0,416 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (104 мг, 0,42, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 119 мг, 0,25 ммоль), карбоната цезия (406 мг, 1,25 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (114 мг, 0,13 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (15 мл, отношение: 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(8-(пиперидин-1-илметил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (335d) (12 мг, 5% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,44-8,31 (m, 2H), 8,22 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,09-4,41 (m, 5H), 4,32-4,03 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,53-3,10 (m, 4H), 2,22-1,86 (m, 4H), 1,85-1,62 (m, 6H); MS (ES+): 574,4 (M+1), 596,4 (M+Na); MS (ES-): 608,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 92,95%; MS (ES+): 574,4 (M+1), 596,4 (M+Na); MS (ES-): 608,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 92,95%.

Схема 336



Получение (S)-(1-(1-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (336с)

Стадия 1: Получение 6-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-

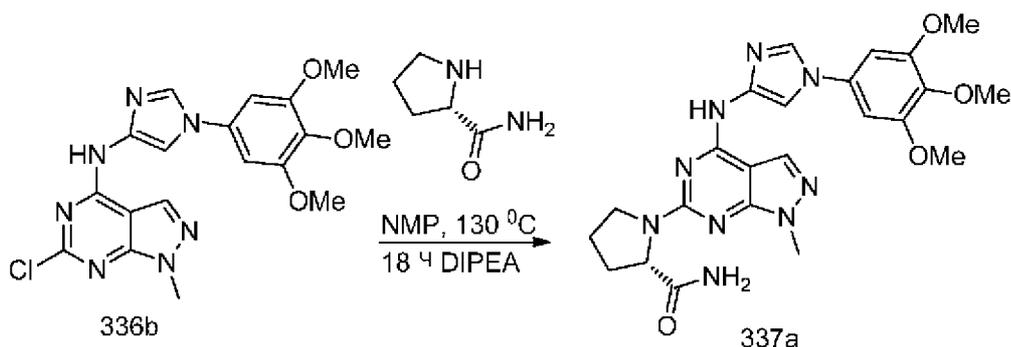
4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (336b)

Соединение 336b получали из 4,6-дихлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (336a) (0,5 г, 2,463 ммоль; CAS#98141-42-5) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,29 мл, 7,39 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (645 мг, 2,59 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 6-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (336b) (827 мг, 81% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 438,2 (M+Na); (ES-): 414,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(1-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (336c)

Соединение 336c получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 6-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (336b) (200 мг, 0,48 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,19 мл, 1,92 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,89 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(1-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (336c) (117 мг, 51% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,90 (2s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,06-3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,32 (m, 1H), 2,20-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 481,3 (M+1), 503,2 (M+Na); MS (ES-): 479,3 (M-1), 515,2 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 99,23%.

Схема 337

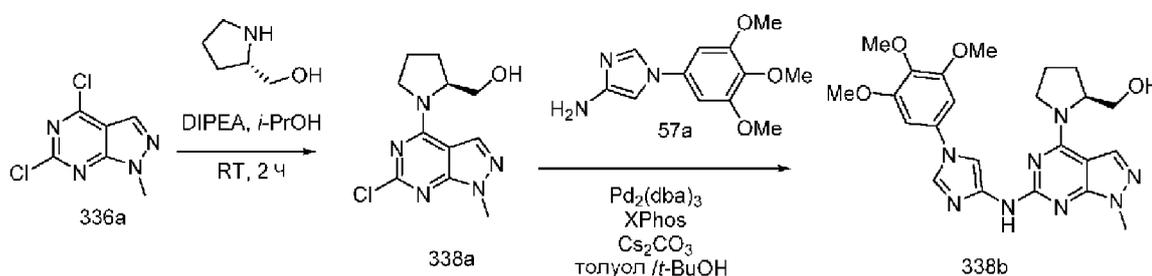


Получение (S)-1-(1-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (337a)

Соединение 337a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 6-хлор-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (336b) (200 мг, 0,48 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксиамида (220 мг, 1,92 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,89 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и

очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] ((S)-1-(1-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (337a) (106 мг, 48% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6 , смесь поворотных изомеров) δ 11,73 (2s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (2s, 1H), 7,41 (2s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 4,52 (dd, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,40-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 494,3 (M+1), 516,2 (M+Na); MS (ES-): 492,7 (M-1). Чистота по данным HPLC: 97,68%.

Схема 338



Получение (S)-1-(1-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (338b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (338a)

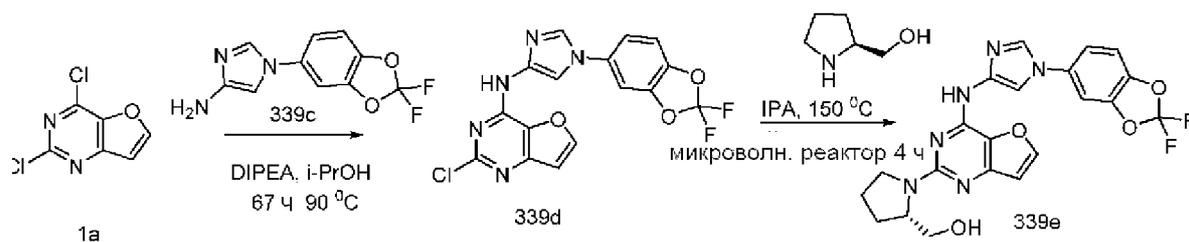
Соединение 338a получали из 4,6-дихлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (336a) (400 мг, 1,97 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-3-илметанола (0,19 мл, 1,97 ммоль) и DIPEA (1,0 мл, 5,91 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-1-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (338a) (278 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 268,2 (M+1); (ES-): 266,2 (M-1) 302,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(1-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (338b)

Соединение 338b получали из (S)-1-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (338a) (200 мг, 0,75 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (186 мг, 0,745 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 214 мг, 0,448 ммоль), карбоната цезия (730 мг, 2,24 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (205 мг, 0,22 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (30 мл, отношение: 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(1-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (338b) (76 мг, 21% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,12 (dm, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,74-4,26 (m, 2H), 4,07-3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,38 (m, 1H), 2,37-1,84 (m, 4H); MS (ES+): 481,4 (M+1); MS (ES-): 515,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,33%.

Схема 339



(S)-(1-(4-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-иламино)фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (339e)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амина (339d)

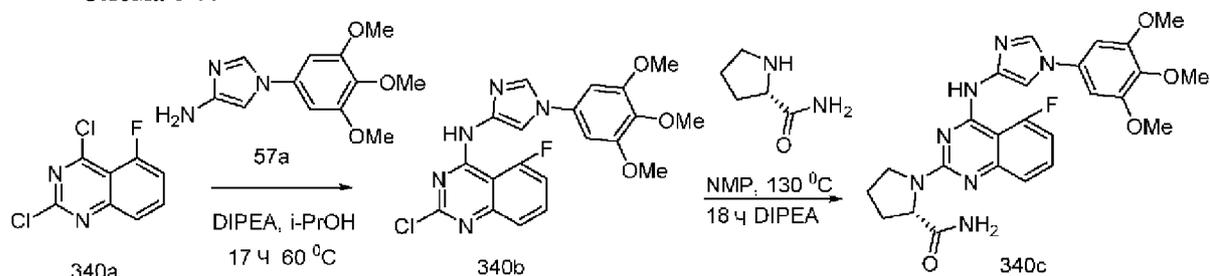
Соединение 339d получали из 2,4-дихлорфуро[3,2-d]пиримидина (1a) (324 мг, 1,71 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,9 мл, 5,14 ммоль) и 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (339c) (410 мг, 1,71 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амин (339d) (268 мг, 40% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J=2,1 Гц, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -48,75.

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-иламино)фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (339e)

Соединение 339e получали по методике, представленной на схеме 2, из 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амина (339d) (250 мг, 0,64 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,25 мл, 2,55 ммоль) в IPA (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 25 г) при элюировании с помощью DMA 80 в хлороформе] соединение 339e в виде свободного основания. Свободное основание растворяли в ацетонитриле (10 мл), HCl (1 N, 10 мл) и сушили вымораживанием и получали (S)-(1-(4-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-иламино)фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (339e) (0,25 г, 86% выход), соль с HCl в виде белого

твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,83 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 11,88 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66-7,49 (m, 2H), 7,00 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,78-3,58 (m, 2H), 3,58-3,29 (m, 2H), 2,04 (d, J=28,2 Гц, 4H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -48,71; MS (ES+): 457,2 (M+1); (ES-) 491,3 (M+Cl); 947,5 (2M+Cl).

Схема 340



Получение (S)-1-(5-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (340с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-5-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (340b)

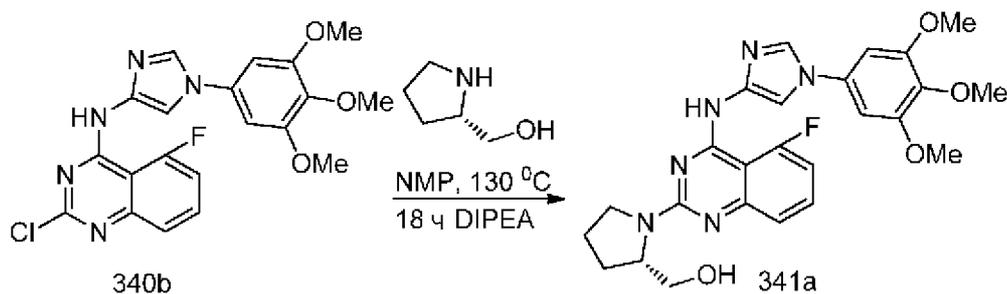
Соединение 340b получали из 2,4-дихлор-5-фторхиназолина (340a) (500 мг, 2,3 ммоль; CAS# 87611-00-5) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,21 мл, 6,91 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (603 мг, 2,42 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-5-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (340b) (734 мг, 74% выход) в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,42 (d, J=13,5 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (td, J=8,2, 6,1 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J=12,2, 8,1, 1,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES+): 430,2 (M+1), 452,2 и 454,1 (M+Na); MS (ES-): 428,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(5-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (340с)

Соединение 340с получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-5-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (340b) (200 мг, 0,47 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,212 г, 1,861 ммоль) и DIPEA (0,488 мл, 2,79 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(5-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (340с) (145 мг, 61% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,09 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94-7,80 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (dd, J=12,4, 8,2 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,70 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 4,20-4,03 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,41-1,88 (m, 4H); ^{19}F

NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -109,40; MS (ES+): 508,3 (M+1); MS (ES-): 542,3 (M+Cl).
Чистота по данным HPLC: 98,48%.

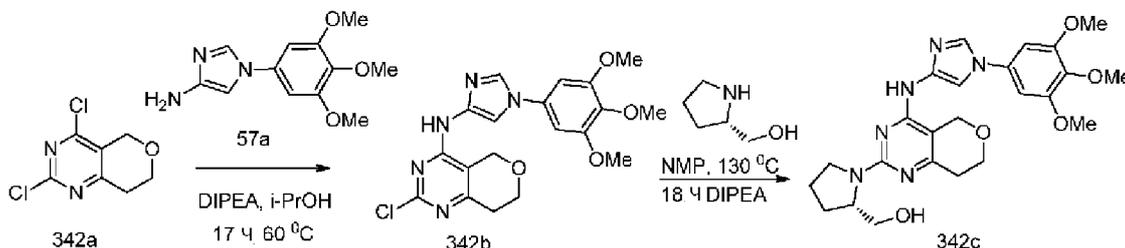
Схема 341



Получение (S)-1-(5-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (341a)

Соединение 341a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-5-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (340b) (200 мг, 0,47 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,18 мл, 1,86 ммоль) и DIPEA (0,49 мл, 2,79 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(5-фтор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (341a) (110 мг, 48% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 9,93 (brs, 1H), 8,61 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,18-8,02 (m, 2H), 7,93-7,78 (m, 1H), 7,42-7,26 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,86-4,47 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, J=2,5 Гц, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆): δ -109,73; MS (ES+): 495,3 (M+1), 517,3 (M+Na); MS (ES-): 529,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,70%.

Схема 342



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (342c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин (342b)

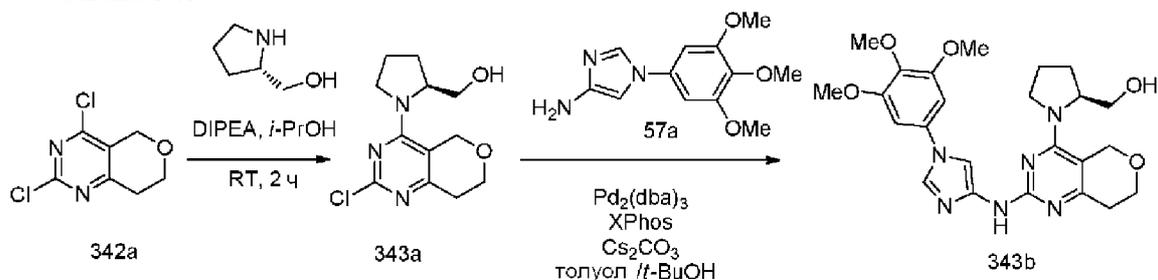
Соединение 342b получали из 2,4-дихлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-d]пиримидина (342a) (120 мг, 0,585 ммоль; CAS# 944902-88-9) в 2-пропанол (10 мл) с

использованием DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (153 мг, 0,62 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин (342b) (62 мг, 25% выход) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES+): 418,2 (M+1); 440,2 (M+Na); (ES-): 416,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (342c)

Соединение 342c получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амина (342b) (55 мг, 0,13 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,052 мл, 0,53 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,79 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель, C18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (342c) (35 мг, 55% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,53-4,37 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,39 (m, 2H), 3,01-2,72 (m, 2H), 2,21-1,78 (m, 4H); MS (ES+): 483,3 (M+1); MS (ES-): 517,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 93,78%.

Схема 343



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (343b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (343a)

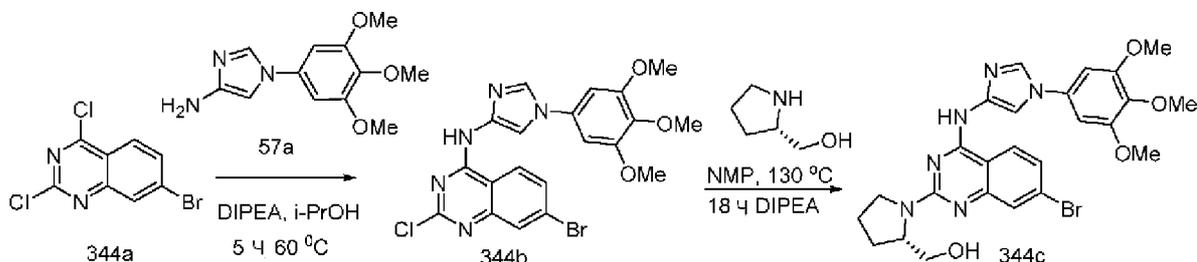
Соединение 343a получали из 2,4-дихлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидина (342a) (120 мг, 0,59 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-3-илметанола (0,058 мл, 0,59 ммоль) и DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (343a) (0,151 г, 96% выход) в виде белого

твердого вещества; MS (ES⁺): 270,2 (M+1); (ES⁻): 268,2 (M-1); 304,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (343b)

Соединение 343b получали из (S)-(1-(2-хлор-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (343a) (150 мг, 0,56 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (139 мг, 0,56, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 159 мг, 0,33 ммоль), карбоната цезия (544 мг, 1,67 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (153 мг, 0,17 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (30 мл, отношение: 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (343b) (0,119 г, 0,247 ммоль, 44,3% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,88-4,71 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,83-3,72 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,63-3,35 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 1,90 (m, 2H); MS (ES⁺): 483,4 (M+1), 505,3 (M+Na); MS (ES⁻): 517,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,19%.

Схема 344



Получение (S)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (344c)

Стадия 1: Получение 7-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (344b)

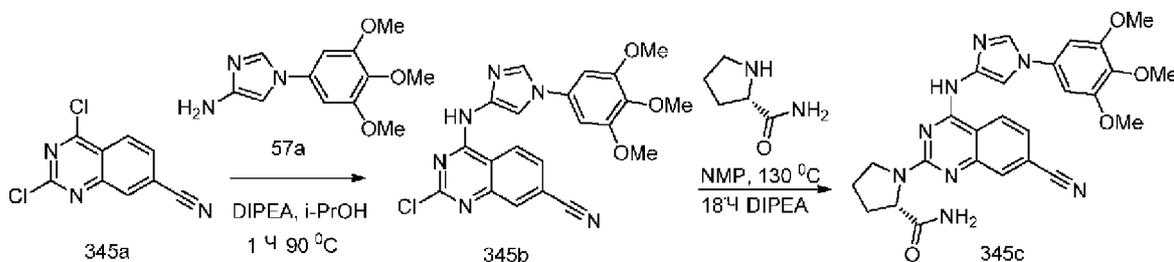
Соединение 344b получали из 7-бром-2,4-дихлорхиназолина (344a) (660 мг, 2,38 ммоль; CAS# 959237-68-4) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,24 мл, 7,12 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (651 мг, 2,61 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 7-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (344b) (890 мг, 76% выход) в виде коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,69 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,9, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (344с)

Соединение 344с получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 7-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (344b) (0,3 г, 0,61 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,24 мл, 2,45 ммоль) и DIPEA (0,64 мл, 3,67 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] (S)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (344с) (0,265 г, 78% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J=28,7 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J=15,7 Гц, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,52-4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,85-3,67 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,25 (m, 1H), 2,11-1,81 (m, 4H); MS (ES⁺): 556,8 (M+1); MS (ES⁻): 553,4 и 555,3 (M-1). Чистота по данным HPLC: 89,30%.

Схема 345



Получение (S)-1-(7-циано-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (345с)

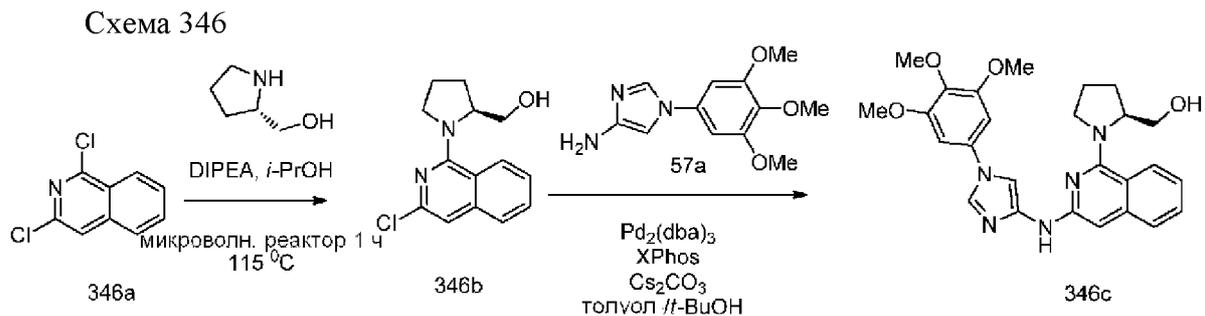
Стадия 1: Получение 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (345b)

Соединение 345b получали из 2,4-дихлорхиназолин-7-карбонитрила (345a) (500 мг, 2,23 ммоль; CAS# 864292-40-0) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (1,17 мл, 6,7 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (556 мг, 2,23 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрил (345b) (818 мг, 84% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,48 (s, 1H), 8,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H). MS (ES⁺): 459,2 (M+Na); MS (ES⁻): 435,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-циано-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (345с)

Соединение 345с получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (345b) (200 мг, 0,46 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (209 мг, 1,83 ммоль) и DIPEA (0,48 мл, 2,75 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-

80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(7-циано-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хинолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (345с) (140 мг, 59% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,91 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,63-8,48 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,73 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,23-3,99 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,88-3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,41-1,83 (m, 4H); MS (ES+): 515,3 (M+1); MS (ES-): 513,4 (M-1), 549,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,60%.



Получение (S)-1-(3-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)изохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (346с)

Стадия 1: Получение (S)-1-(3-хлоризохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (346b)

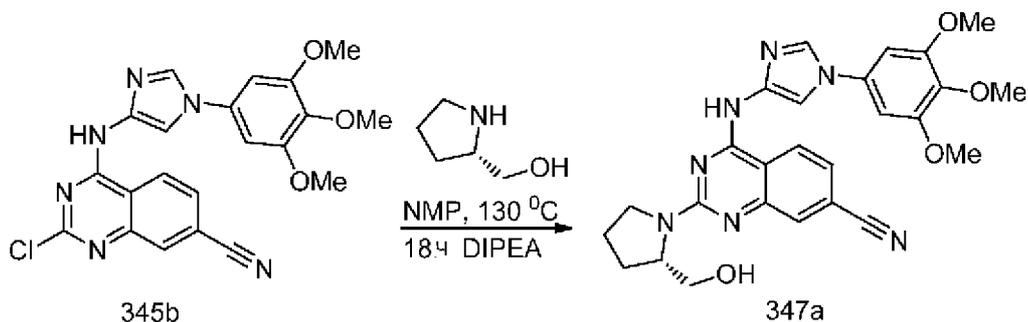
Соединение 346b получали из 1,3-дихлоризохинолина (346a) (1000 мг, 5,05 ммоль; CAS#: 7742-73-6) в 2-пропанол (4 мл) с использованием (S)-пирролидин-3-илметанола (560 мг, 5,55 ммоль) и DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-1-(3-хлоризохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (346b) (1,15 г, 87% выход) в виде желтого масла; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,71 (t, $J=5,6$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,58-4,45 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,77-3,59 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 1H), 2,13-1,87 (m, 3H), 1,80-1,63 (m, 1H); MS (ES+): 285,2 (M+Na); (ES-): 261,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(3-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)изохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (346с)

Соединение 346с получали из (S)-1-(3-хлоризохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (346b) (700 мг, 2,66 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (731 мг, 2,93 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 508 мг, 1,07 ммоль), карбоната цезия (1736 мг, 5,33 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (487 мг, 0,53 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (10 мл, отношение: 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью

колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(3-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)изохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанол (346с) (166 мг, 13% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,18 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,8 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,67-7,49 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,58 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 4,80-4,65 (m, 1H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 1H); MS (ES+): 476,3 (M+1), 485,3 (M+Na); (ES-): 474,4 (M-1); Чистота по данным HPLC, 92,19%.

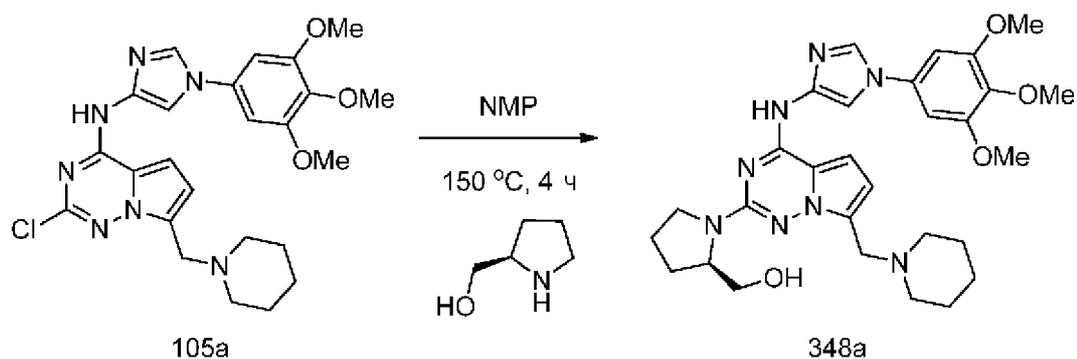
Схема 347



Получение (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (347a)

Соединение 347a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (345b) (200 мг, 0,46 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,18 мл, 1,83 ммоль) и DIPEA (0,48 мл, 2,75 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрил (347a) (81 мг, 35% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,85 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 8,86 (t, J=8,1 Гц, 1H), 8,64 (d, J=12,5 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,86-4,43 (m, 1H), 4,12-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,47 (m, 2H), 2,32-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 502,4 (M+1); MS (ES-): 500,4 (M-1), 536,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,21%.

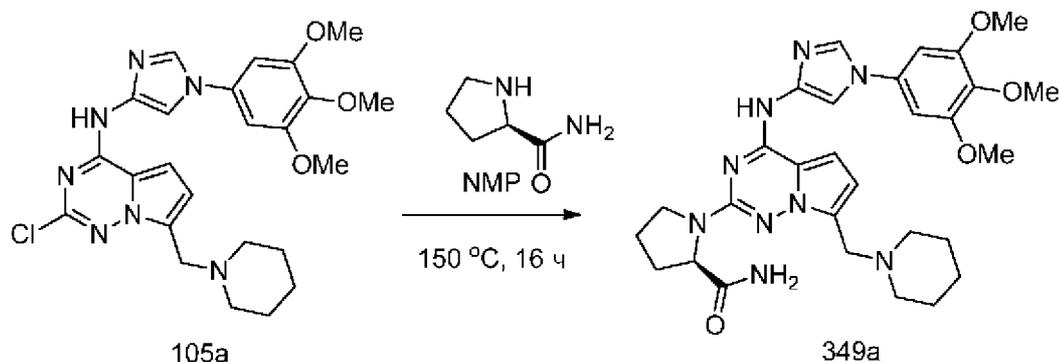
Схема 348



Получение (R)-(1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (348a)

Соединение 348a получали из 2-хлор-7-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (105a) (500 мг, 1,01 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (1001 мг, 10 ммоль) в NMP (20 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель 40 г, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 10%) (R)-(1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (348a) (200 мг, 35% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,49-6,88 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 5,05-4,67 (m, 1H), 4,50-4,07 (m, 2H), 4,04-2,61 (m, 18H), 2,15-0,69 (m, 10H); MS (ES⁺): 498,2 (M+1); MS (ES⁻): 496,1 (M-1). HPLC: 85,92%; гидроклорид соединения 348a получали путем очистки неочищенной реакционной смеси, полученной на предыдущей стадии, с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией и получали соединение 348a, соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,17 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,96-4,72 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,10-3,93 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 2H), 2,84-2,51 (m, 4H), 2,12-1,79 (m, 2H), 1,56 (s, 5H), 1,47-1,25 (m, 3H); MS (ES⁺): 563,5 (M+1); MS (ES⁻): 597,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 93,73%.

Схема 349

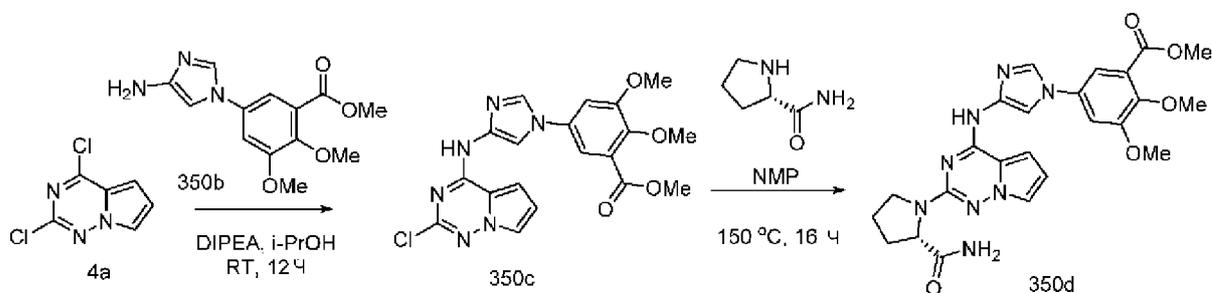


Получение (R)-1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (349a)

Соединение 349a получали из 2-хлор-7-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (105a) (400 мг, 0,8 ммоль), (R)-пирролидин-2-карбоксамида (917 мг, 8,0 ммоль) в NMP (20 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью MeOH в DCM от 0% до 10%) (R)-1-(7-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (349a) (90 мг, 19,44%), свободное основание в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47-6,91 (m, 5H), 6,77 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,51-4,31 (m, 3H), 4,01-3,55 (m, 11H), 3,32 (dd, J=32,2, 11,7 Гц, 2H), 2,94-2,69 (m, 2H), 2,33-1,18 (m, 10H); MS (ES+): 576,2 (M+1); Чистота по данным HPLC; 83,51%. Свободное основание повторно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] с последующей лиофилизацией и получали соединение 349a, соль с HCl в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47-6,91 (m, 5H), 6,77 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,51-4,31 (m, 3H), 3,91 (s, 6H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,49 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,94-2,69 (m, 2H), 2,33-1,18 (m, 10H); MS (ES+): 576,3 (M+1); MS (ES-): 610,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 91,36%.

Схема 350



Получение (S)-метил-5-(4-((2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350d)

Стадия 1: Получение метил-5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350c)

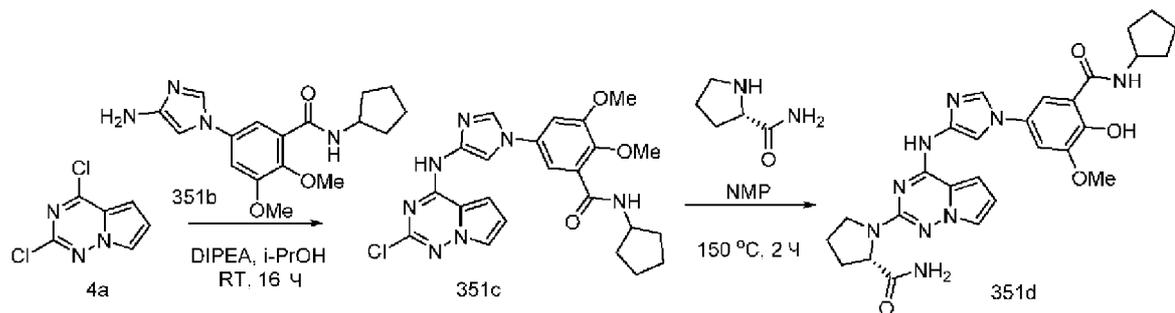
Соединение 350c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (1,5 г, 7,97 ммоль) в 2-пропанол (45 мл) с использованием DIPEA (3,09 г, 23,93 ммоль) и метил-5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350b) (2,65 г, 9,57 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки метил-5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоат (350c) (1,0 г, 29%) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): δ 11,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H),

7,54 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,49-7,23 (m, 2H), 6,72 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H); MS (ES+): 429,3 (M+1); MS (ES-): 427,1 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-метил-5-(4-((2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350d)

Соединение 350d получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из метил-5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350c) (500 мг, 1,16 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (266 мг, 2,32 ммоль) в NMP (10 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, при элюировании с помощью (0-5%) MeOH в этилацетате)] (S)-метил-5-(4-((2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоат (350d) (35 мг, 6%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,54 (s, 1H), 8,27 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,58-7,43 (m, 2H), 7,32-7,17 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H); MS (ES+): 507,3 (M+1), MS (ES-): 505,2 (M-1). Свободное основание превращали в соль с HCl с помощью очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (S)-метил-5-(4-((2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоат (350d), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,43 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,30-1,85 (m, 4H); MS (ES+): 507,3 (M+1), 529,3 (M+Na); MS (ES-): 541,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,50%.

Схема 351



Получение (S)-1-(4-((1-(3-(циклопентилкарбамоил)-4-гидрокси-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (351d)

Стадия 1: Получение 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-циклопентил-2,3-диметоксибензамида (351c)

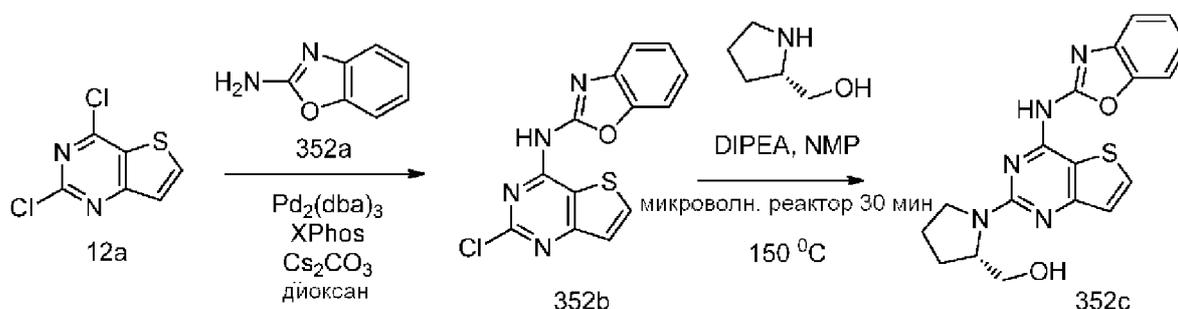
Соединение 351c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (500 мг,

2,65 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,0 г, 7,95 ммоль) и 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-N-циклопентил-2,3-диметоксибензамида (351b) (1,3 г, 3,93 ммоль) по методике, описанной на схеме 1. Это давало после обработки метил-5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-циклопентил-2,3-диметоксибензамид (351c) (0,26 г, 20%) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 8,31-8,17 (m, 2H), 7,89 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,48-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,72 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,72-1,42 (m, 6H); MS (ES+): 482,1 (M+1); MS (ES-): 480,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-((1-(3-(циклопентилкарбамоил)-4-гидрокси-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (351d)

Соединение 351d получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-циклопентил-2,3-диметоксибензамида (351c) (250 мг, 0,52 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (590 мг, 5,16 ммоль) в NMP (5 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, при элюировании с помощью MeOH в DCM (0-20%)] (S)-1-(4-((1-(3-(циклопентилкарбамоил)-4-гидрокси-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (351d) (160 мг, 57%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,21 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,21-1,47 (m, 12H); MS (ES+): 546,2 (M+1); MS (ES-): 544,0 (M-1); HPLC: 95,8%. Свободное основание превращали в соль с HCl с помощью очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (S)-1-(4-((1-(3-(циклопентилкарбамоил)-4-гидрокси-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (351d), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 9,21 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,53-6,42 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,21-1,47 (m, 12H); MS (ES+): 546,4 (M+1), 568,3 (M+Na); MS (ES-): 580,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,02%.

Схема 352



Получение (S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (352с)

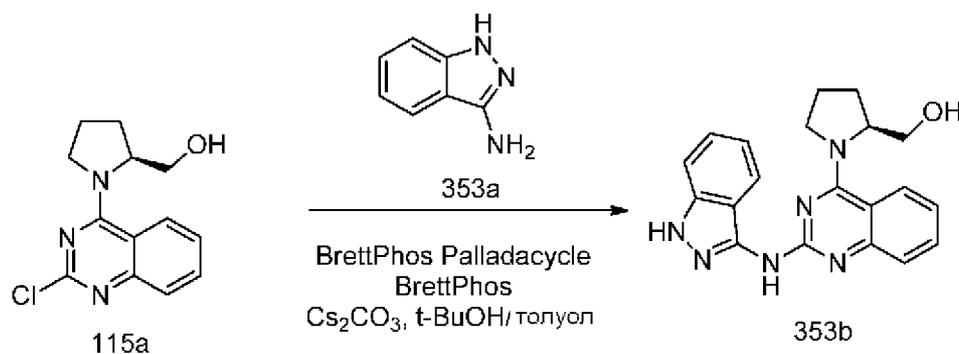
Стадия 1: Получение N-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амина (352b)

Соединение 352b получали из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (12a) (300 мг, 1,46 ммоль), бензо[d]оксазол-2-амина (352a) (196 мг, 1,46 ммоль, CAS# 4570-41-6), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 209 мг, 0,44 ммоль), карбоната цезия (715 мг, 2,19 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (201 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (20 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-50%] N-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (352b) (65 мг, 15% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H), 8,41-8,27 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H); MS (ES+) 303,1 (M+1); (ES-) 301,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (352с)

Соединение 352с получали из N-(2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амина (352b) (60 мг, 0,2 ммоль) в NMP (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-3-илметанола (40 мг, 0,4 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,6 ммоль) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-1-(4-(бензо[d]оксазол-2-иламино)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (352с) (10 мг, 14% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,69 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,13 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,40-7,12 (m, 3H), 5,45-4,58 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,36-4,15 (m, 1H), 3,82-3,45 (m, 4H), 2,19-1,92 (m, 4H); MS (ES+): 368,3 (M+1), 390,3 (M+Na); (ES-): 366,3 (M-1); Чистота по данным HPLC 98,40%.

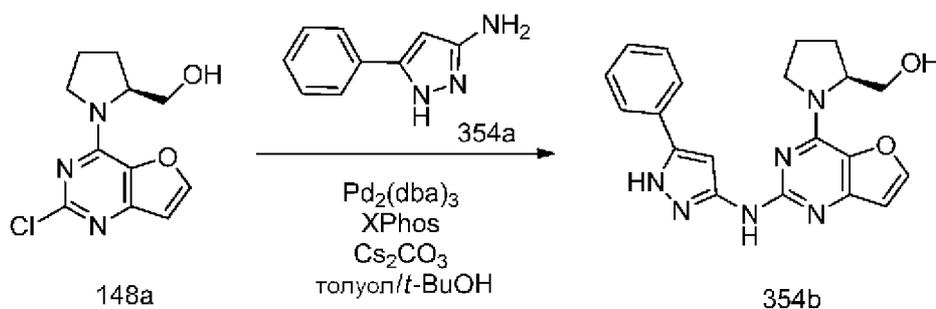
Схема 353



Получение (S)-1-(2-((1H-индазол-3-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (353b)

К раствору (S)-1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (115a) (300 мг, 1,14 ммоль) в t-BuOH (5 мл) и толуола (4 мл) добавляли 1H-индазол-3-амин (353a) (303 мг, 2,28 ммоль; CAS# 874-05-5), BrettPhos Palladacycle (62 мг, 0,07 ммоль), BrettPhos (73 мг, 0,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (741 мг, 2,28 ммоль). Реакционную смесь полностью дегазировали и заполняли с помощью Ag, полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 дней на масляной бане. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (120 мл) и фильтровали для удаления неорганических твердых веществ. Фильтрат промывали водой, рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-60%] и колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(2-((1H-индазол-3-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (353b) (39 мг, 10% выход) в виде красного твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,13 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 12,83 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 11,49 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,17 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,78-4,54 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,89-3,69 (m, 2H), 3,63-3,46 (m, 1H), 2,22-1,84 (m, 4H); MS (ES⁺): 361,3 (M+1), 383,2 (M+Na); (ES⁻): 395,3; Чистота по данным HPLC, 95,51%.

Схема 354

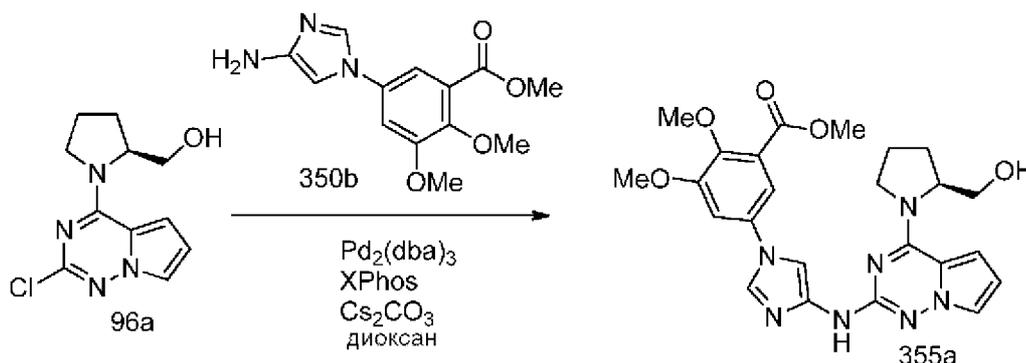


Получение (S)-1-(2-((5-фенил-1H-пиразол-3-ил)амино)фууро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (354b)

К дегазированному раствору дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-

ил)фосфина (169 мг, 0,36 ммоль) в толуоле (30 мл) и трет-бутаноле (10 мл) добавляли карбонат цезия (578 мг, 1,77 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (162 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь дегазировали и нагревали при 110°C в течение 15 мин. Затем добавляли (S)-(1-(2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (148a) (300 мг, 1,18 ммоль) и 5-фенил-1H-пиразол-3-амин (354a) (94 мг, 0,59 ммоль; CAS# 1572-10-7), дегазировали и заполняли с помощью Ar. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью смеси EtOAc (100 мл) и метанол (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, фильтровали для удаления неорганических твердых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(2-((5-фенил-1H-пиразол-3-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (354b) (23 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,01 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,60-7,02 (m, 4H), 6,90-6,70 (m, 1H), 5,10-4,68 (m, 1H), 4,63-4,31 (m, 1H), 4,07-3,42 (m, 4H), 2,20-1,66 (m, 4H). MS (ES+): 377,2 (M+1); 399,1 (M+Na); MS (ES-): 375,3 (M-1); 411,2 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 88,13%.

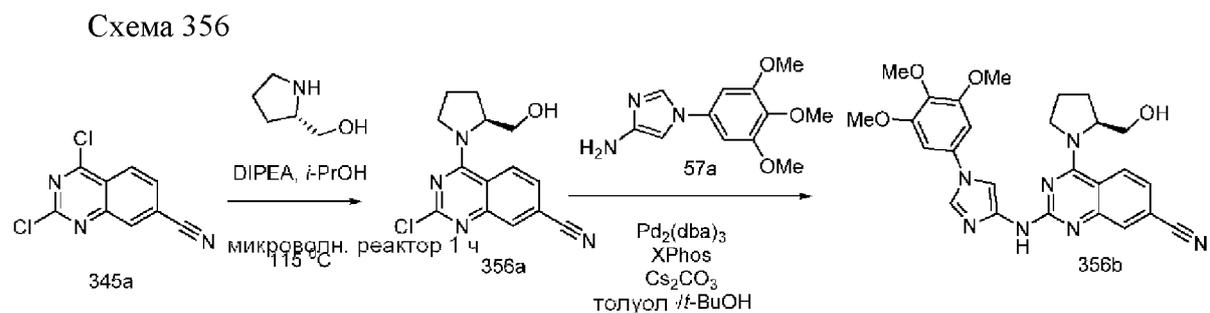
Схема 355



Получение (S)-метил-5-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (355a)

Соединение 355a получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (400 мг, 1,58 ммоль), метил-5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350b) (610 мг, 2,21 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 330 мг, 0,71 ммоль), карбоната цезия (1,54 г, 4,74 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (210 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью (0-5%) MeOH в этилацетате] соединение 355a (40,0 мг, 5%) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, J=2,5 Гц, 2H), 7,49 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,59-4,43 (m, 1H), 4,03-3,76 (m, 10H), 3,76-3,42 (m, 3H), 2,32-1,74 (m, 4H); MS (ES+) 494,0 (M+1). Свободное основание превращали в соль с HCl с помощью колоночной хроматографии с обращенной

фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и получали (S)-метил-5-(4-((4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоат (355a), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,59-4,43 (m, 1H), 4,03-3,76 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,42 (m, 3H), 2,32-1,74 (m, 4H). MS (ES+): 494,3 (M+1), 516,3 (M+Na); MS (ES-): 528,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,18%.



Получение (S)-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (356b)

Стадия 1: Получение (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-карбонитрила (356a)

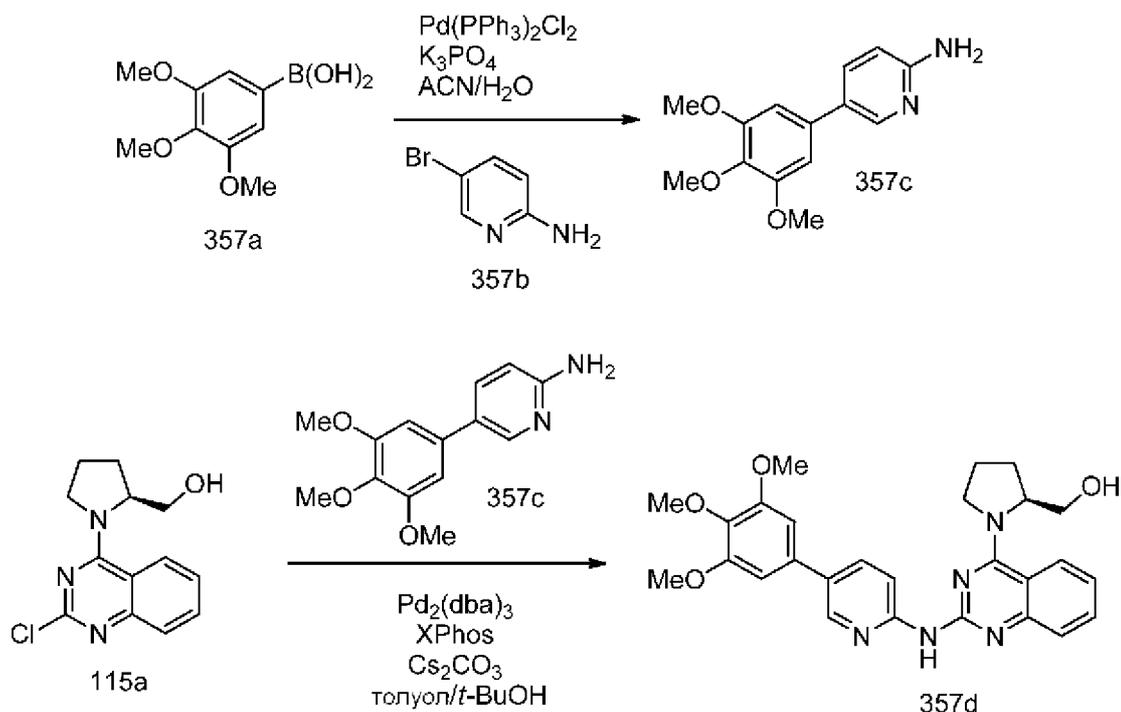
Соединение 356a получали из 2,4-дихлорхиназолин-7-карбонитрила (345a) (400 мг, 1,79 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием (S)-пирролидин-3-илметанола (0,18 мл, 1,79 ммоль) и DIPEA (0,94 мл, 5,36 ммоль) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 50%)] (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-карбонитрил (356a) (427 мг, 83% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,40 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,7, 1,8$ Гц, 1H), 4,87 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,56 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,12-3,87 (m, 2H), 3,78-3,55 (m, 2H), 2,20-1,76 (m, 4H). MS (ES+): 289,2 (M+1), 311,2 (M+Na); MS (ES-): 287,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (356b)

Соединение 356b получали из (S)-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-карбонитрила (356a) (300 мг, 1,04 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (259 мг, 1,04 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 297 мг, 0,62 ммоль), карбоната цезия (1016 мг, 3,12 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (285 мг, 0,31 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (40 мл, отношение: 3:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при

элюирования ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрил (356b) (91 мг, 18% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,58-8,22 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,34-4,02 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,30-1,74 (m, 4H); MS (ES+): 502,3 (M+1); MS (ES-): 536,3 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,11%.

Схема 357



Получение (S)-1-(2-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (357d)

Стадия 1: Получение 5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-амина (357c)

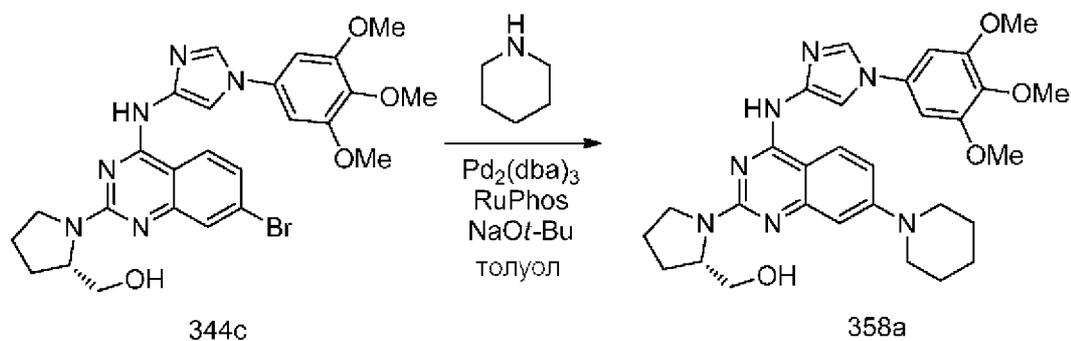
К раствору 5-бромпиридин-2-амина (357b) (300 мг, 1,73 ммоль) в смеси ACN/H₂O (10 мл) добавляли 3,4,5-триметоксифенилбороновую кислоту (357a) (551 мг, 2,6 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (122 мг, 0,17 ммоль) и K₃PO₄ (1,47 г, 6,94 ммоль). Смесь дегазировали, заполняли с помощью Ag и нагревали при 110°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, рассолом, сушили фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%] и получали 5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-амин (357c) (125 мг, 28% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 261,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(2-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (357d)

Соединение 357d получали из (S)-1-(2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (115a) (300 мг, 1,14 ммоль), 5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-амина

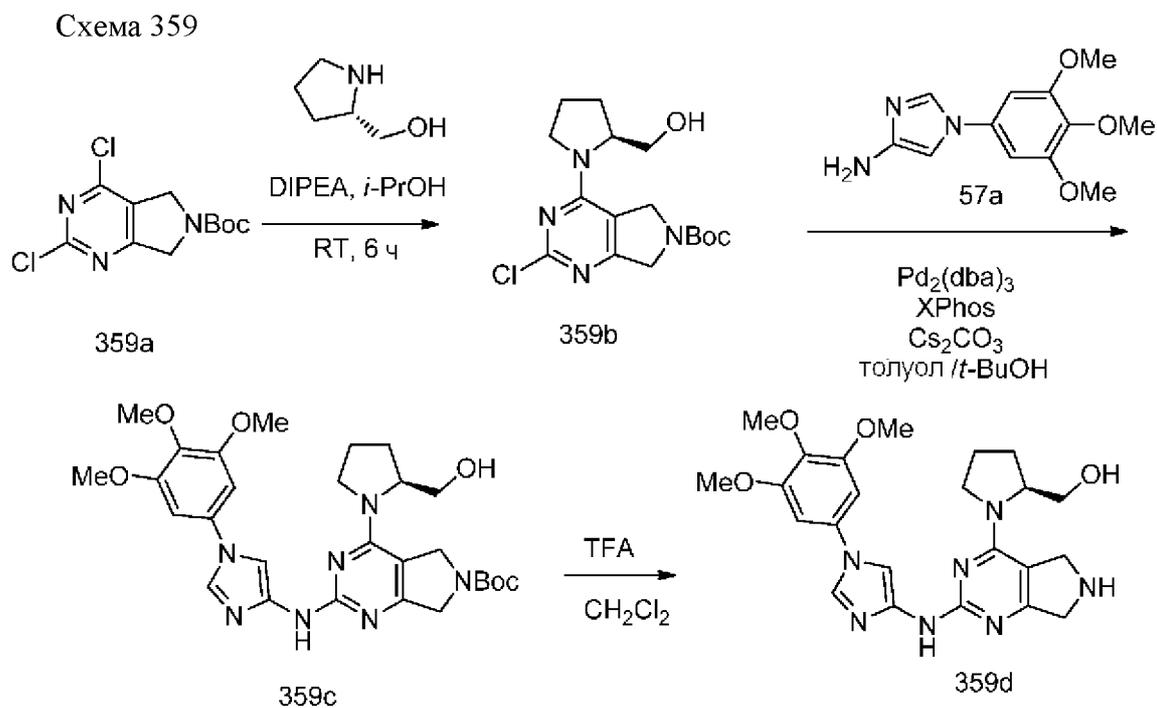
(357с) (296 мг, 1,14 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 325 мг, 0,68 ммоль), карбоната цезия (1112 мг, 3,41 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (313 мг, 0,34 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (40 мл, отношение: 3:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (357d) (208 мг, 38% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 14,40 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,30 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,00-7,85 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,91-4,58 (m, 1H), 4,31-3,99 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,32-1,82 (m, 4H); MS (ES⁺): 488,4 (M+1); MS (ES⁻): 522,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 96,38%.

Схема 358



Получение (S)-(1-(7-(пиперидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (358a)

Соединение 358a получали из (S)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (344с) (300 мг, 0,54 ммоль), пиперидина (0,27 мл, 2,7 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфина (RuPhos, 151 мг, 0,32 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (260 мг, 2,7 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (148 мг, 0,16 ммоль) в толуоле (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(7-(пиперидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (358a) (110 мг, 37% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 9,02-8,74 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70-7,38 (m, 1H), 7,26-6,92 (m, 3H), 4,76-4,24 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 2,27-1,76 (m, 4H), 1,78-1,28 (m, 6H); MS (ES⁺): 560,5 (M+1); MS (ES⁻): 598,5 (M-1). Чистота по данным HPLC: 93,48%.



Получение (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (359d)

Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (359b)

Соединение 359b получали из трет-бутил-2,4-дихлор-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (359a) (CAS #: 903129-71-5) (500 мг, 1,72 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (174 мг, 1,72 ммоль) и DIPEA (0,6 мл, 3,45 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-100%] (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилат (359b) (510 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 4,93-4,66 (m, 3H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,26-3,94 (m, 1H), 3,78-3,43 (m, 3H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+): 355,3 (M+1); 377,2 (M+Na); (ES-): 353,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (359c)

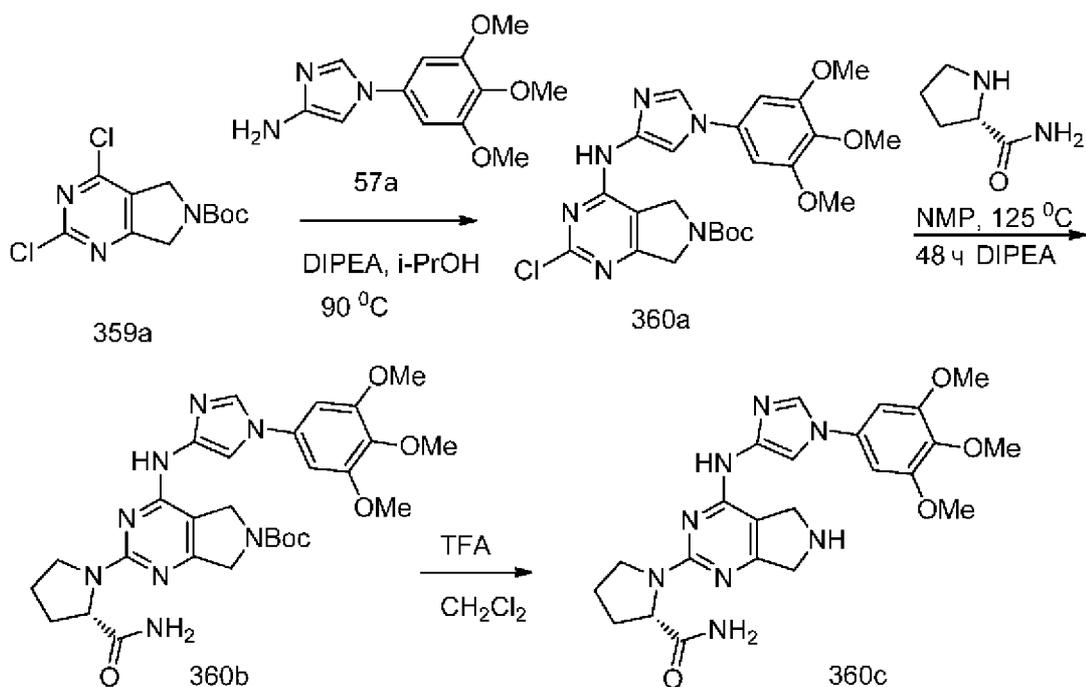
Соединение 359c получали из (S)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (359b) (400 мг, 1,13 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (309 мг, 1,24 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (735 мг, 2,26 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (206 мг, 0,23 ммоль) в смеси t-BuOH/толуола (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%] (S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилат (359c) (220 мг, 34% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,07 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,00-4,87 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,80-4,61 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+): 568,5 (M+1); 590,4 (M+Na); (ES-): 602,5 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 95,97%.

Стадия 3: Получение (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (359d)

Соединение 359d получали гидролизом (S)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (359c) (185 мг, 0,37 ммоль) в DCM (20 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,25 мл, 3,26 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (359d) (85 мг, 56% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40-10,19 (m, 3H, способный обмениваться с D_2O), 8,96 (s, 1H), 7,89-7,78 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,06 (s, 2H), 4,77-4,61 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,06-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 468,4 (M+1); (ES-): 502,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,83%.

Схема 360



Получение (S)-1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (360c)

Стадия 1: Получение трет-бутил-2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (360a)

Соединение 360a получали из трет-бутил-2,4-дихлор-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (359a) (1 г, 3,45 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (1,2 мл, 6,89 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (860 мг, 3,45 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования трет-бутил-2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилат (360a) (1,4 г, 81% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,55-10,26 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,21-8,10 (m, 1H), 7,85-7,68 (m, 1H), 6,99-6,82 (m, 2H), 4,61-4,35 (m, 4H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).); MS (ES⁺): 503,4 (M+1), 525,4 (M+Na); (ES⁻): 537,5 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (360b)

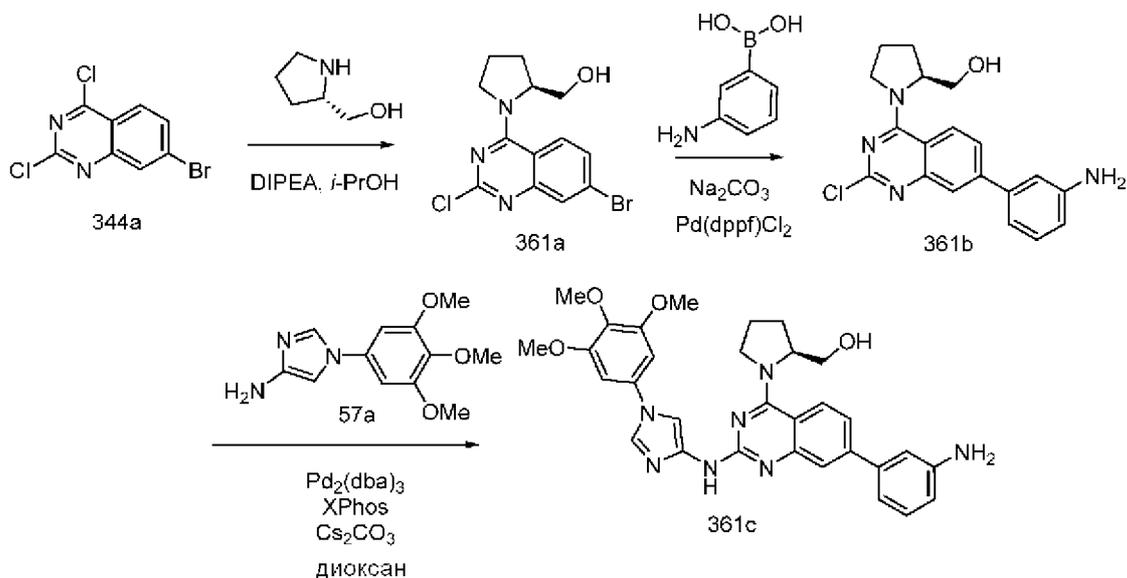
Соединение 360b получали из трет-бутил-2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (360a) (275 мг, 0,547 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (250 мг, 2,187 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,286 мл, 1,640 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (5 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%] (S)-трет-бутил-2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-

d]пиримидин-6(7H)-карбоксилат (360b) (184 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ES+): 581,4 (M+1), 603,4 (M+Na), (ES-): 579,5 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (360c)

Соединение 360c получали гидролизом (S)-трет-бутил-2-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (360b) (184 мг, 0,32 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,49 мл, 6,34 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (360c) (122 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,71 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,57 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,52 (s, 1H), 7,86 (d, $J=1,6$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,59 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,22 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,60-4,39 (m, 6H), 3,93 (s, 6H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 3H); MS (ES+): 481,4 (M+1), 503,3 (M+Na); (ES-): 515,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,27%.

Схема 361



Получение (S)-1-(7-(3-аминофенил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361c)

Стадия 1: Получение (S)-1-(7-бром-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361a)

Соединение 361a получали из 7-бром-2,4-дихлорхиназолина (344a) (3 г, 10,79 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (1,2 мл, 11,87 ммоль), DIPEA (5,66 мл, 32,4 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки (S)-(1-(7-бром-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (361a) (2,5 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 4,86 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,95 (dd, J=15,1, 7,6 Гц, 2H), 3,75-3,48 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 364,1, 366,1 (M+Na), (ES-): 340,1, 342,1 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-(3-аминофенил)-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361b)

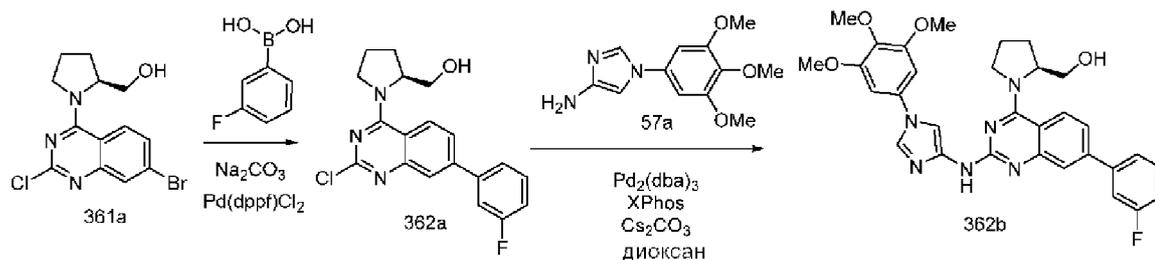
Соединение 361b получали из (S)-(1-(7-бром-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361a) (500 мг, 1,46 ммоль) с использованием 3-аминофенилбороновой кислоты (200 мг, 1,46 ммоль) бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (51 мг, 0,073 ммоль) и карбоната натрия (309 мг, 2,92 ммоль) в толуоле (15 мл), EtOH (7 мл) и воде (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%] (S)-(1-(7-(3-аминофенил)-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (361b) (365 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,98 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,93 (dt, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,65 (ddd, J=8,0, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,88 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,58 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,13-3,90 (m, 2H), 3,66 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,16-1,78 (m, 4H); MS (ES+): 355,2 (M+1), 377,2 (M+Na), (ES-): 353,3 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(7-(3-аминофенил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361c)

Соединение 361c получали из (S)-(1-(7-(3-аминофенил)-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361b) (358 мг, 1,01 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (314 мг, 1,26 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 216 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (986 мг, 3,03 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (139 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(7-(3-аминофенил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (361c) (60 мг, 10% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 - D_2O) δ 8,35 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91-7,73 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,92-4,67 (m, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,81-3,65 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,24-1,84 (m, 4H); MS (ES+) 568,4 (M+1); Чистота по данным HPLC:

96,68%.

Схема 362



Получение (S)-1-(7-(3-фторфенил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (362b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-7-(3-фторфенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (362a)

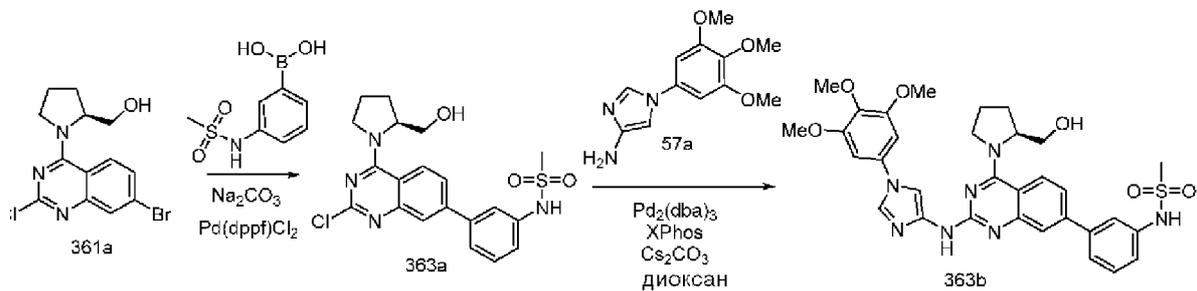
Соединение 362a получали из (S)-1-(7-бром-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361a) (0,5 г, 1,459 ммоль) с использованием 3-фторфенилбороновой кислоты (204 мг, 1,46 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (51 мг, 0,073 ммоль) и карбоната натрия (309 мг, 2,92 ммоль) в толуоле (15 мл), EtOH (7 мл) и воде (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] (S)-1-(2-хлор-7-(3-фторфенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (362a) (500 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,58 (td, J=8,2, 6,2 Гц, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 4,89 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,59 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,16-3,86 (m, 2H), 3,66 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,18-1,73 (m, 4H); MS (ES⁺): 358,3 (M+1), 380,2 (M+Na), (ES⁻): 356,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-(3-фторфенил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (362b)

Соединение 362b получали из (S)-1-(2-хлор-7-(3-фторфенил)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (362a) (361 мг, 1,01 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (314 мг, 1,261 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 216 мг, 0,454 ммоль), карбоната цезия (986 мг, 3,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (138 мг, 0,15 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(7-(3-фторфенил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (362b) (115 мг, 20% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆-D₂O) δ 8,34 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,08-7,78 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=20,3, 7,4 Гц, 4H), 7,32 (ddd, J=10,6, 6,3, 2,1 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,31-4,02 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,23-

1,84 (m, 4H), ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112,13 ; MS (ES+): 571,4 (M+1), 593,4 (M+Na), (ES-): 605,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 94,06%.

Схема 363



Получение (S)-N-(3-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)фенил)метансульфонамида (363b)

Стадия 1: Получение (S)-N-(3-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)фенил)метансульфонамида (363a)

Соединение 363a получали из (S)-(1-(7-бром-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361a) (500 мг, 1,46 ммоль) с использованием (3-(метилсульфонамидо)фенил)бороновой кислоты (314 мг, 1,46 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (51 мг, 0,073 ммоль) и карбоната натрия (309 мг, 2,92 ммоль) в толуоле (15 мл), EtOH (7 мл) и воде (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%]

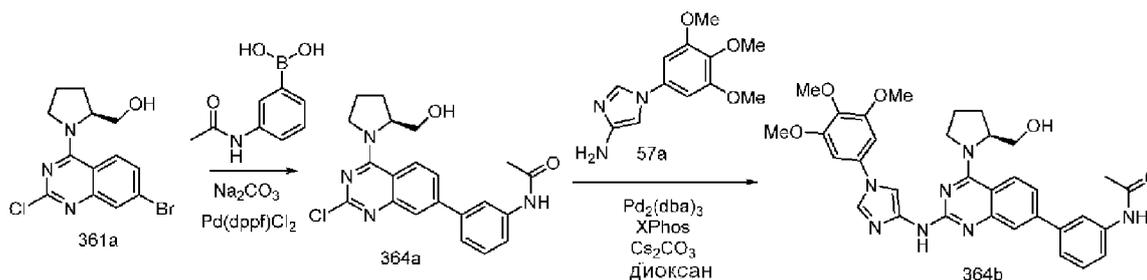
(S)-N-(3-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)фенил)метансульфонамид (363a) (384 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (ddd, J=7,9, 2,2, 1,2 Гц, 1H), 4,89 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,58 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,66 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,18-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 433,2 (M+1), 455,2 (M+Na), (ES-): 431,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-N-(3-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)фенил)метансульфонамида (363b)

Соединение 363b получали из (S)-N-(3-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)фенил)метансульфонамида (363a) (390 мг, 0,9 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (280 мг, 1,12 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 193 мг, 0,41 ммоль), карбоната цезия (880 мг, 2,7 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (124 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], колоночной флэш-хроматографии с

обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-N-(3-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)фенил)метансульфонамид (363b) (225 мг, 39% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,27 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,57 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,07 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,38 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,74 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, J=6,1 Гц, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,34-4,12 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,27-1,90 (m, 4H); MS (ES $^+$): 646,5 (M+1), (ES $^-$): 644,4 (M-1), 680,5 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,78%.

Схема 364



Получение (S)-N-(3-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)фенил)ацетамида (364b)

Стадия 1: Получение (S)-N-(3-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)фенил)ацетамида (364a)

Соединение 364a получали из (S)-1-(7-бром-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361a) (500 мг, 1,46 ммоль),) с использованием (3-ацетамидофенил)бороновой кислоты (261 мг, 1,46 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (51 мг, 0,073 ммоль) и карбоната натрия (309 мг, 2,92 ммоль) в толуоле (15 мл), EtOH (7 мл) и воде (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 50%]

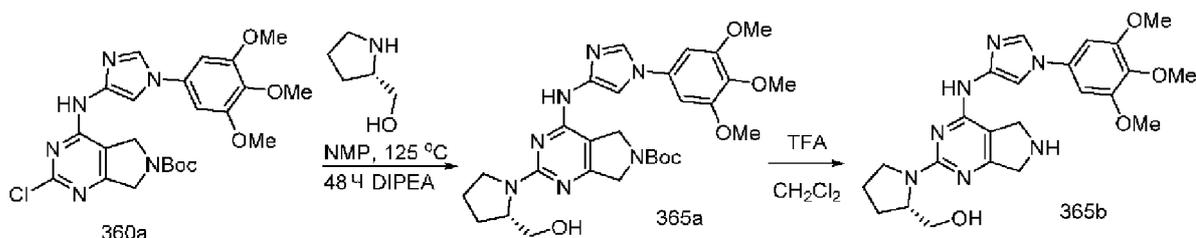
(S)-N-(3-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)фенил)ацетамид (364a) (381 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,10 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,62 (dt, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,89 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,14-3,93 (m, 1H), 3,66 (t, J=5,3 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,11-1,80 (m, 4H); MS (ES $^+$): 397,3, 399,2 (M+1), 419,3, 421,2 (M+Na), (ES $^-$): 431,3, 433,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-N-(3-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)фенил)ацетамида (364b)

Соединение 364b получали из (S)-N-(3-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)фенил)ацетамида (364a) (357 мг, 0,9 ммоль), 1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (280 мг, 1,13 ммоль), дидицилогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 193 мг, 0,41 ммоль), карбоната цезия (880 мг, 2,7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (124 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (24 г) при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-N-(3-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)фенил)ацетамид (364b) (186 мг, 34% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,21 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,56 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 10,31 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,36 (d, J=8,3 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Гц, 3H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,98 (s, 2H), 5,04-4,67 (m, 1H), 4,32-4,06 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,88-3,71 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,31-1,85 (m, 7H); MS (ES⁺): 610,4 (M+1), (ES⁻): 644,5 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 98,94%.

Схема 365



Получение (S)-(1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (365b)

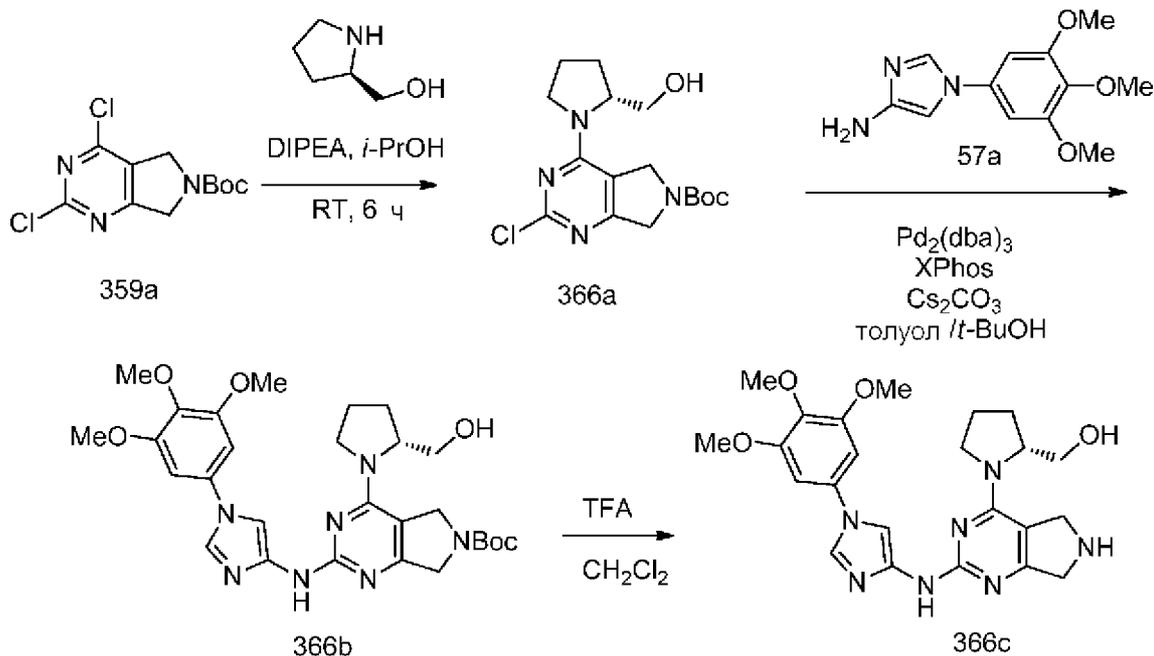
Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (365a)

Соединение 365a получали из 2-хлор-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (360a) (275 мг, 0,55 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (221 мг, 2,19 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,29 мл, 1,64 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (5 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%] (S)-трет-бутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилат (365a) (212 мг, 68% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,17 (s, 1H), 8,00-7,77 (m, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,90 (t, J=5,1 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,43 (d, J=11,8 Гц, 2H), 4,27 (d, J=11,4 Гц, 2H), 4,16-3,99 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,80-3,57 (m, 5H), 3,34-3,18 (m, 2H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,46 (d, J=6,0 Гц, 9H); MS (ES⁺): 568,4 (M+1), 590,4 (M+Na).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (365b)

Соединение 365b получали гидролизом (S)-трет-бутил-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (365a) (200 мг, 0,35 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,54 мл, 7,05 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%] и колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18 (50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (365b) (120 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,42 (s, 2H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,43 (s, 1H), 8,05-7,89 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 6,98 (s, 2H), 4,66-4,18 (m, 6H), 3,87 (s, 6H), 3,82-3,61 (m, 5H), 3,56-3,41 (m, 2H), 2,13-1,85 (m, 4H); MS (ES $^+$): 468,4 (M+1); (ES $^-$): 502,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,73%

Схема 366



Получение (R)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (366c)

Стадия 1: Получение (R)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (366a)

Соединение 366a получали из трет-бутил-2,4-дихлор-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7H)-карбоксилата (359a) (500 мг, 1,72 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола (174 мг, 1,72 ммоль) и DIPEA (0,60 мл,

3,45 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-100%] (R)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилат (366a) (486 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 5,19-4,60 (m, 3H), 4,46-4,05 (m, 3H), 3,78-3,39 (m, 3H), 2,05-1,73 (m, 4H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+): 355,3 (M+1), 377,2 (M+Na); (ES-): 353,3 (M-1).

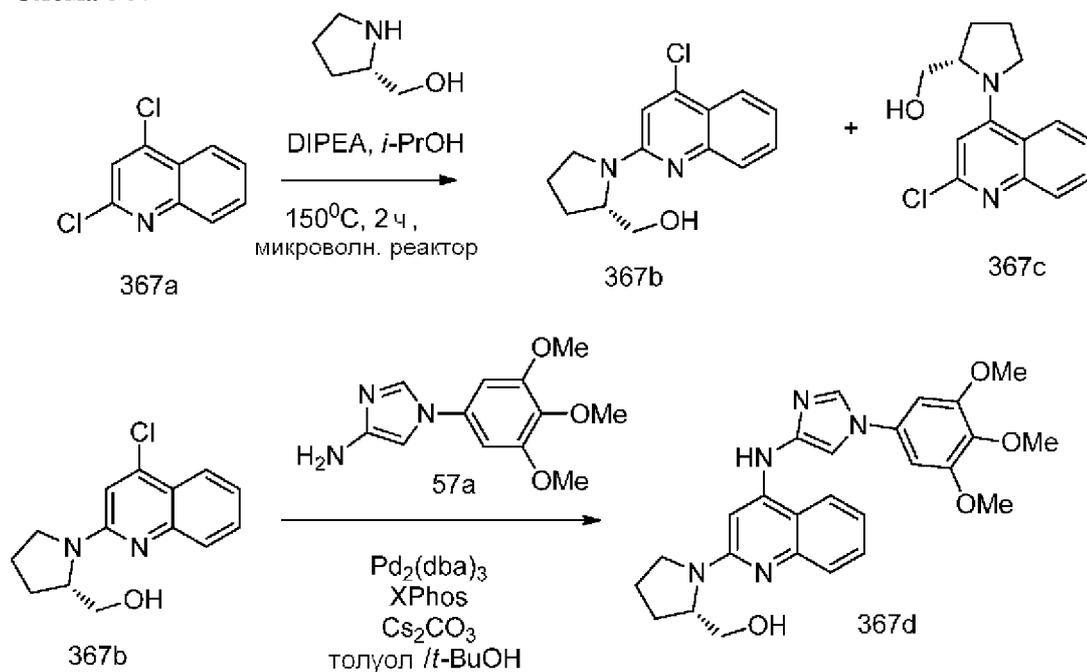
Стадия 2: Получение (R)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-иламино)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (366b)

Соединение 366b получали из (R)-трет-бутил-2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (366a) (400 мг, 1,13 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (57a) (309 мг, 1,24 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 215 мг, 0,45 ммоль), карбоната цезия (735 мг, 2,26 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (206 мг, 0,23 ммоль) в смеси t-BuOH/толуола (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и двойной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%] (R)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-иламино)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилат (366b) (200 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,80-4,61 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 5H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,03-1,81 (m, 4H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+): 568,4 (M+1), 590,4 (M+Na); (ES-): 566,5 (M-1).

Стадия 3: Получение (R)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (366c)

Соединение 366c получали гидролизом (R)-трет-бутил-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-иламино)-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6(7Н)-карбоксилата (366b) (185 мг, 0,33 ммоль) в DCM (20 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,50 мл, 6,52 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (R)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-иламино)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (366c) (108 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 3H, способный обмениваться с D₂O), 9,00-8,80 (m, 1H), 7,84 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,06 (d, J=3,6 Гц, 2H), 4,77-4,60 (m, 2H), 4,53-4,38 (m, 1H), 4,37-4,18 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,74-3,51 (m, 5H), 3,45-3,33 (m, 1H), 2,08-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 468,4 (M+1); (ES-): 467,2 (M-1).

Схема 367



Получение (S)-1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)хинолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (367d)

Стадия 1: Получение (S)-1-(4-хлорхинолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (367b) и (S)-1-(2-хлорхинолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (367c)

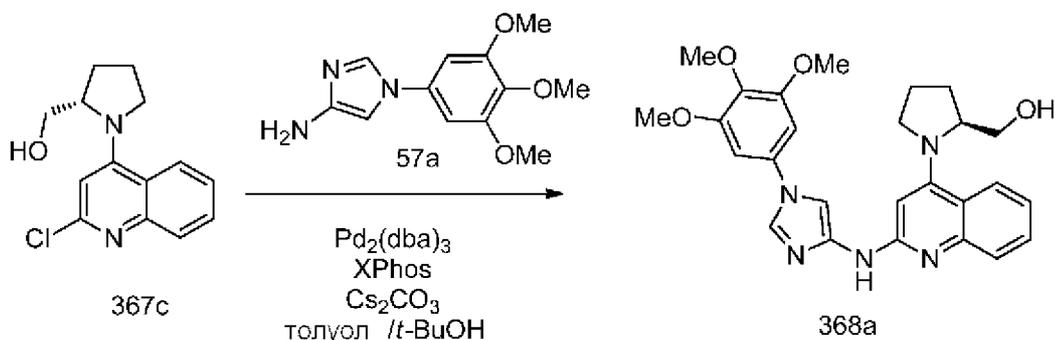
Соединение 367b и соединение 367c получали, из 2,4-дихлорхинолина (367a, CAS Number 703-61-7) (1 г, 5,05 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,56 г, 5,55 ммоль) и DIPEA (1,32 мл, 7,57 ммоль) путем нагревания при 150°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-1-(4-хлорхинолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (367b) (305 мг, 23% выход) в виде прозрачного масла, ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93-7,86 (m, 1H), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,99 (t, J=5,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,18 (s, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 4H); ¹H NMR (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,28 (ddd, J=8,2, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,97 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H); MS (ES⁺): 263,1 (M+1), 285,1 (M+Na); (ES⁻): 261,2 (M-1); и (S)-1-(2-хлорхинолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (367c) (135 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества, ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (dd, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,83 (t, J=5,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,69-3,48 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 1H); ¹H NMR (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (dd, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (ddd, J=8,3, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,80 (t,

$J=5,7$ Гц, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H); MS (ES+): 263,1 (M+1), 285,2 (M+Na); (ES-): 261,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)хинолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (367d)

Соединение 367d получали из (S)-(1-(4-хлорхинолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (367b) (638 мг, 2,43 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (666 мг, 2,67 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 463 мг, 0,97 ммоль), карбоната цезия (158 мг, 4,86 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (444 мг, 0,49 ммоль) в смеси *t*-BuOH/толуол (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)хинолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (367d) (56 мг, 5% выход) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,11 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,60-8,48 (m, 2H), 8,19 (d, $J=8,2$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,92 (s, 1H), 7,78 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,47 (m, 3H), 2,14-1,95 (m, 4H); MS (ES+): 476,4 (M+1); (ES-): 510,4 (M+Cl).

Схема 368

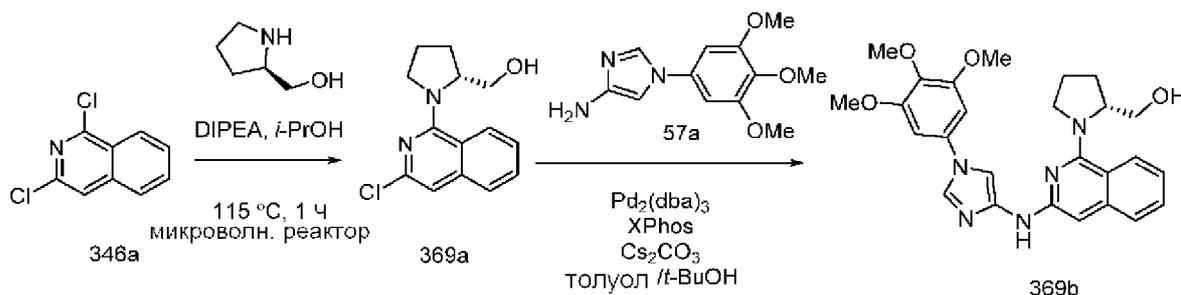


Получение (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)хинолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (368a)

Соединение 368a получали из (S)-(1-(2-хлорхинолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (367c) (320 мг, 1,22 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (334 мг, 1,34 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 232 мг, 0,49 ммоль), карбоната цезия (794 мг, 2,44 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (223 мг, 0,24 ммоль) в смеси *t*-BuOH/толуол (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50

г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(2-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)хинолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (368a) (73 мг, 13% выход) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,93 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,84-7,65 (m, 3H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 1H); MS (ES+): 476,4 (M+1); (ES-): 510,4 (M+Cl).

Схема 369



Получение (R)-(1-(3-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)изохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (369b)

Стадия 1: Получение (R)-(1-(3-хлоризохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (369a)

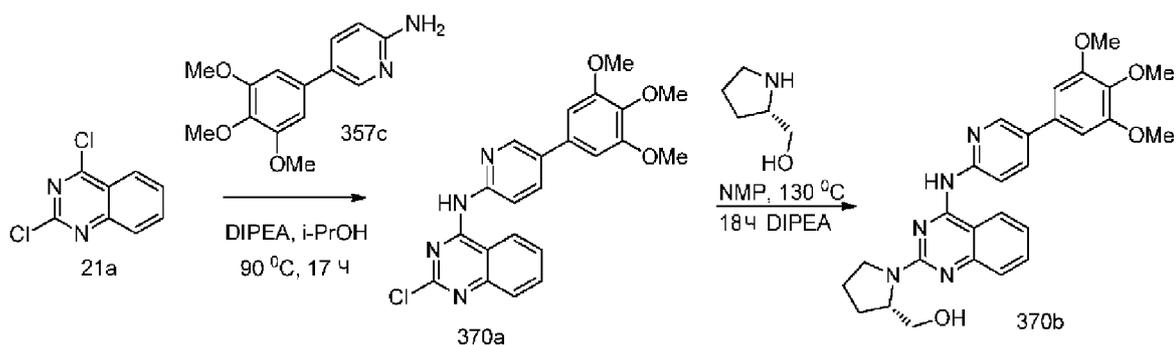
Соединение 369a получали из 1,3-дихлоризохинолина (346a) (1,5 г, 7,57 ммоль) в 2-пропаноле (6 мл) с использованием (R)-пирролидин-2-илметанола (843 мг, 8,33 ммоль) и DIPEA (1,98 мл, 11,36 ммоль) по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (R)-(1-(3-хлоризохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанол (369a) (1,5 г, 75% выход) в виде розового масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,79-4,63 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,57-4,43 (m, 1H), 4,09-3,92 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,12-1,85 (m, 3H), 1,81-1,61 (m, 1H); MS (ES+): 263,1 (M+1), 285,1 (M+Na); (ES-): 261,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (R)-(1-(3-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)изохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (369b)

Соединение 369b получали из (R)-(1-(3-хлоризохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанола (369a) (600 мг, 2,28 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (626 мг, 2,51 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 435 мг, 0,913 ммоль), карбоната цезия (1,5 г, 4,57 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (418 мг, 0,46 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (10 мл, отношение: 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью

колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(3-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-иламино)изохинолин-1-ил)пирролидин-2-ил)метанол (369b) (93 мг, 9% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,12 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,20 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,64-7,51 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,58 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 1H); MS (ES+): 476,4 (M+1); (ES-): 474,5 (M-1), 510,3 (M+Cl).

Схема 370



Получение (S)-(1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (370b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин (370a)

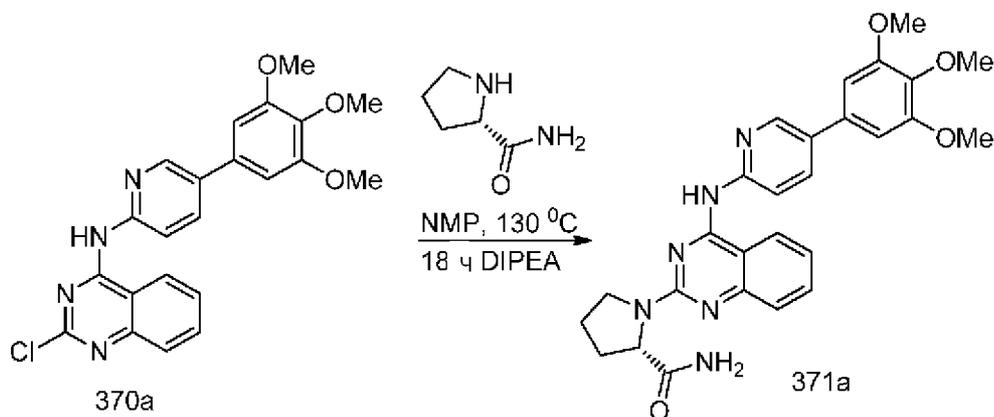
Соединение 370a получали из 2,4-дихлорхиназолина (21a) (310 мг, 1,54 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (0,81 мл, 4,61 ммоль) и 5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-амин (357c) (400 мг, 1,54 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 50%] 2-хлор-N-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин (370a) (480 мг, 74% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 423,2 и 425,2 (M+1); MS (ES-): 421,3 и 423,2 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (370b)

Соединение 370b получали из 2-хлор-N-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин (370a) (180 мг, 0,43 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,17 мл, 1,7 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,45 мл, 2,55 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-

ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (370b) (0,10 г, 48% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12,63 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,88 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,44-8,09 (m, 3H), 7,89 (ddd, $J=8,4, 7,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,46-4,24 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,50 (m, 2H), 2,30-1,84 (m, 4H). MS (ES+): 488,3 (M+1); MS (ES-): 486,4 (M-1). Чистота по данным HPLC: 97,17%.

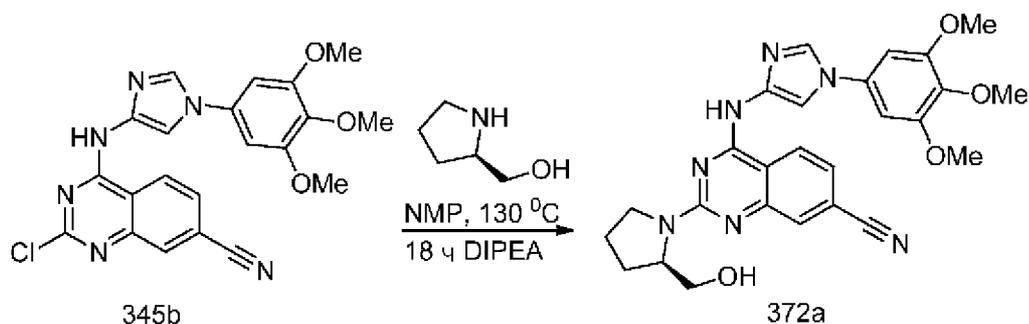
Схема 371



Получение (S)-1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (371a)

Соединение 371a получали из 2-хлор-N-(5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)хиназолин-4-амин (370a) (180 мг, 0,43 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (194 мг, 1,7 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,45 мл, 2,55 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-2-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (371a) (96 мг, 45% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,87 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,29 (dd, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,92 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (ddd, $J=8,3, 7,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 4,66 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,40-1,87 (m, 4H); MS (ES+): 501,3 (M+1); MS (ES-): 499,4 (M-1); 535,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,97%.

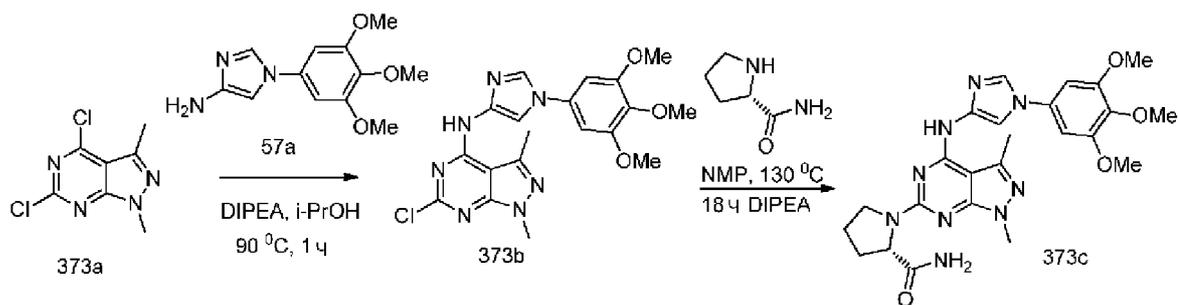
Схема 372



Получение (R)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (372a)

Соединение 372a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрила (345b) (0,2 г, 0,46 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (0,18 мл, 1,83 ммоль) и DIPEA (0,48 мл, 2,75 ммоль) в NMP (3 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 12 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбонитрил (372a) (89 мг, 39% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,94-8,81 (m, 1H), 8,74-8,65 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18-7,99 (m, 1H), 7,93-7,75 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,84-4,48 (m, 1H), 3,88 (d, J=3,8 Гц, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,40 (m, 1H), 2,29-1,84 (m, 4H); MS (ES⁺): 502,3 (M+1), 524,3 (M+Na); MS (ES⁻): 500,4 (M-1), 536,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,92%.

Схема 373



Получение (S)-1-(1,3-диметил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (373c)

Стадия 1: Получение 6-хлор-1,3-диметил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (373b)

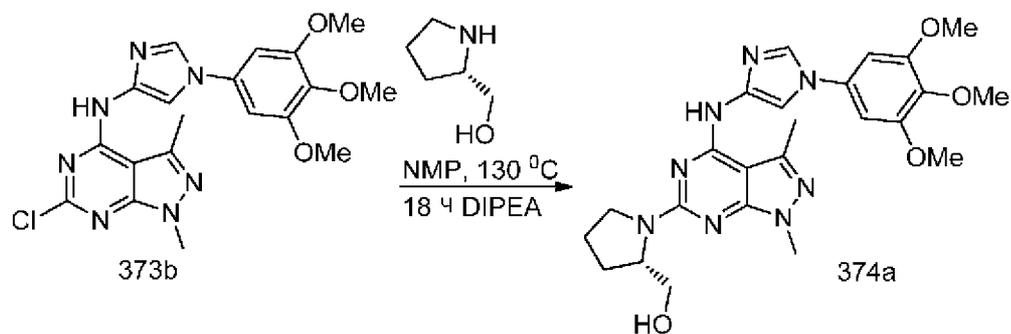
Соединение 373b получали из 4,6-дихлор-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (373a) (500 мг, 2,3 ммоль, CAS#1072895-86-3) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (1,21 мл, 6,91 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,57 г, 2,3 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования 6-хлор-1,3-диметил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (373b) (0,67 г, 68% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,24 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). MS (ES+): 452,2 и 454,2 ($\text{M}+\text{Na}$); MS (ES-): 428,3 и 430,3 ($\text{M}-1$).

Стадия 2: Получение (S)-1-(1,3-диметил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамида (373c)

Соединение 373c получали из 6-хлор-1,3-диметил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (373b) (200 мг, 0,47 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамида (200 мг, 1,86 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,49 мл, 2,79 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(1,3-диметил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (373c) (0,17 г, 72% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,72 (2s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,13 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,46-4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,58-3,27 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,17-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 508,3 ($\text{M}+1$), 530,3 ($\text{M}+\text{Na}$); MS (ES-): 542,4 ($\text{M}+\text{Cl}$). Чистота по данным HPLC: 96,64%.

Схема 374

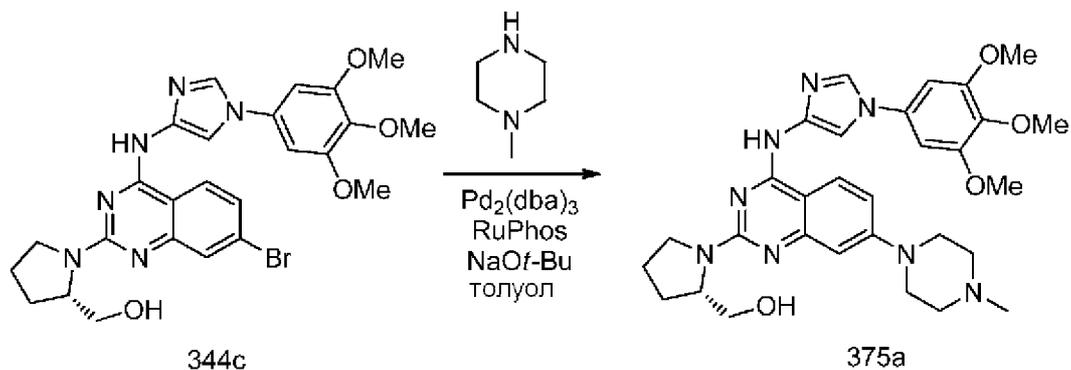


Получение (S)-1-(1,3-диметил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (374a)

Соединение 374a получали из 6-хлор-1,3-диметил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (373b) (200 мг, 0,47 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,18 мл, 1,86 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,49 мл, 2,79 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в

воде] (S)-(1-(1,3-диметил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (374a) (0,16 г, 68% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,46-4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,56 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,17-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 495,4 (M+1), 517,4 (M+Na); MS (ES-): 529,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,04%.

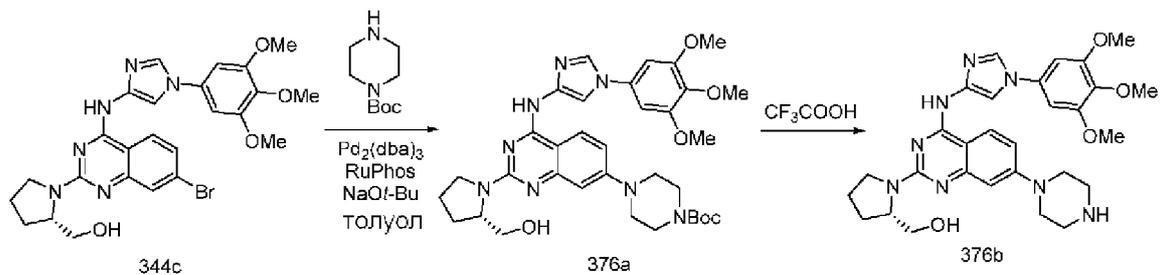
Схема 375



Получение (S)-(1-(7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (375a)

Соединение 375a получали из (S)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (344c) (150 мг, 0,27 ммоль), 1-метилпиперазина (0,15 мл, 1,35 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфина (RuPhos, 76 мг, 0,16 ммоль), 2-метилпропан-2-олат натрия (130 мг, 1,35 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74 мг, 0,08 ммоль) в толуоле (25 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (375a) (75 мг, 48% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) (смесь двух поворотных изомеров) δ 12,24 и 12,20 (2s, 1H), 11,63-11,49 и 11,49-11,39 (2m, 1H), 8,66-8,52 (m, 2H), 8,05 и 8,04 (2s, 1H), 7,70 и 7,63 (2s, 1H), 7,21 и 7,18 (2s, 1H), 7,02 и 6,97 (2s, 2H), 4,63-4,47 (m, 1H), 4,09 и 4,04 (2s, 2H), 3,97-3,49 (m, 15H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,26-3,06 (m, 2H), 2,81 и 2,80 (2s, 3H), 2,22-1,85 (m, 4H); MS (ES+): 575,5 (M+1); MS (ES-): 609,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,27%.

Схема 376



Получение (S)-1-(7-(пиперазин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (376b)

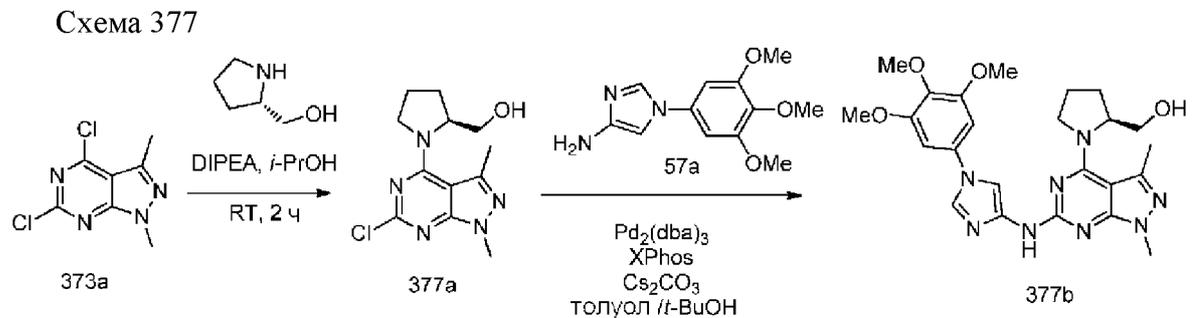
Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (376a)

Соединение 376a получали из (S)-1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (344c) (260 мг, 0,47 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,44 г, 2,34 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфина (RuPhos, 130 мг, 0,28 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (230 мг, 2,34 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (130 мг, 0,14 ммоль) в толуоле (25 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (376a) (60 мг, 20% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,33 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-7,85 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,92-6,84 (m, 1H), 6,70-6,57 (m, 1H), 5,12-4,79 (m, 1H), 4,65-4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,54-3,38 (m, 4H), 3,33-3,24 (m, 4H), 2,16-1,74 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); MS (ES⁺): 661,5 (M+1); MS (ES⁻): 695,5 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-(пиперазин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (376b)

Соединение 376b получали гидролизом (S)-трет-бутил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилата (376a) (50 мг, 0,08 ммоль) в DCM (5 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,29 мл, 3,78 ммоль) по методике, описанной на схеме 122. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(7-(пиперазин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (376b) (0,03 г, 68%

выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): (смесь поворотных изомеров) δ 12,11 (2s, 1H), 11,36 (2s, 1H), 9,73-9,37 (m, 1H), 8,61-8,49 (m, 1H), 8,43 (2s, 1H), 8,14-7,93 (m, 1H), 7,72-7,42 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,67-4,47 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,44 (m, 4H), 3,35-3,06 (m, 4H), 2,29-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 561,5 (M+1); MS (ES-): 595,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 86,81%.



Получение (S)-(1-(1,3-диметил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (377b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(6-хлор-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (377a)

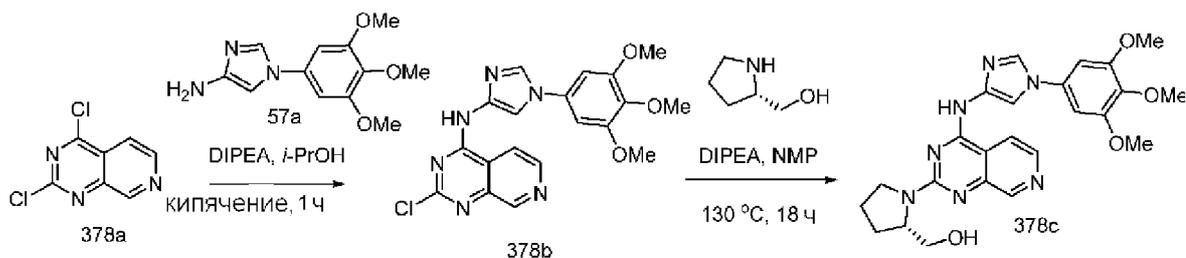
Соединение 377a получали из 4,6-дихлор-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (373a) (400 мг, 1,84 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (180 мг, 1,84 ммоль) и DIPEA (0,97 мл, 5,53 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(6-хлор-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (377a) (490 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,94-4,73 (m, 1H), 4,56-4,33 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,67-3,45 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,17-1,78 (m, 4H); MS (ES+): 282,2 и 284,2 (M+1); MS (ES-): 316,2 и 318,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(1,3-диметил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (377b)

Соединение 377b получали из (S)-(1-(6-хлор-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (377a) (300 мг, 1,07 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (270 мг, 1,07 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 310 мг, 0,64 ммоль), карбоната цезия (1040 мг, 3,19 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (290 мг, 0,32 ммоль) в смеси *t*-BuOH/толуол (30 мл, 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18,

24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(1,3-диметил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (377b) (0,18 г, 33% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,74-4,58 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,48 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,22-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 495,4 (M+1), 517,4 (M+Na); MS (ES-): 529,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,48%.

Схема 378



Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (378с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (378b)

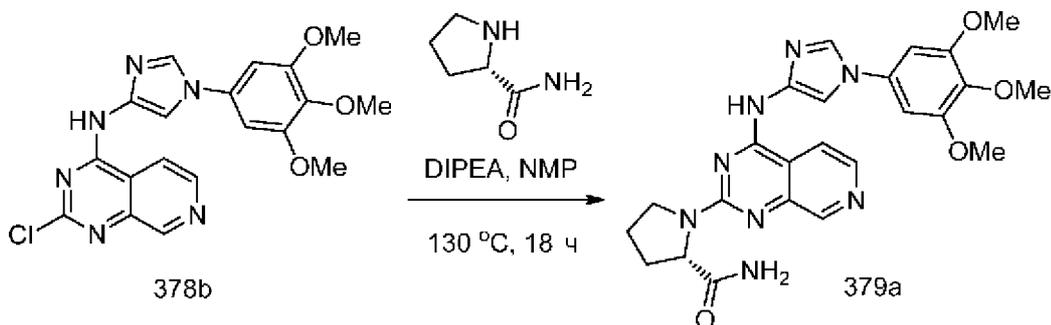
Соединение 378b получали из 2,4-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидина (378a) (500 мг, 2,5 ммоль; CAS# 908240-50-6) в 2-пропаноле (15 мл) с использованием DIPEA (1,31 мл, 7,5 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (623 мг, 2,5 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (378b) (784 мг, 76% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,68 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,62 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES+): 435,2 (M+Na); (ES-): 411,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (378с)

Соединение 378с получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (378b) (200 мг, 0,48 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,19 мл, 1,94 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,51 мл, 2,91 ммоль) в NMP (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%], затем очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (378с) (162 мг, 70% выход), соль с HCl в виде желтой твердой соли с HCl; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 , смесь поворотных изомеров) δ 9,55 (2s, 1H), 8,70-8,58 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,82-4,49 (m, 1H), 4,11-3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,63-

3,44 (m, 1H), 2,34-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 478,4 (M+1); MS (ES-): 476,4 (M-1), 512,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,94%.

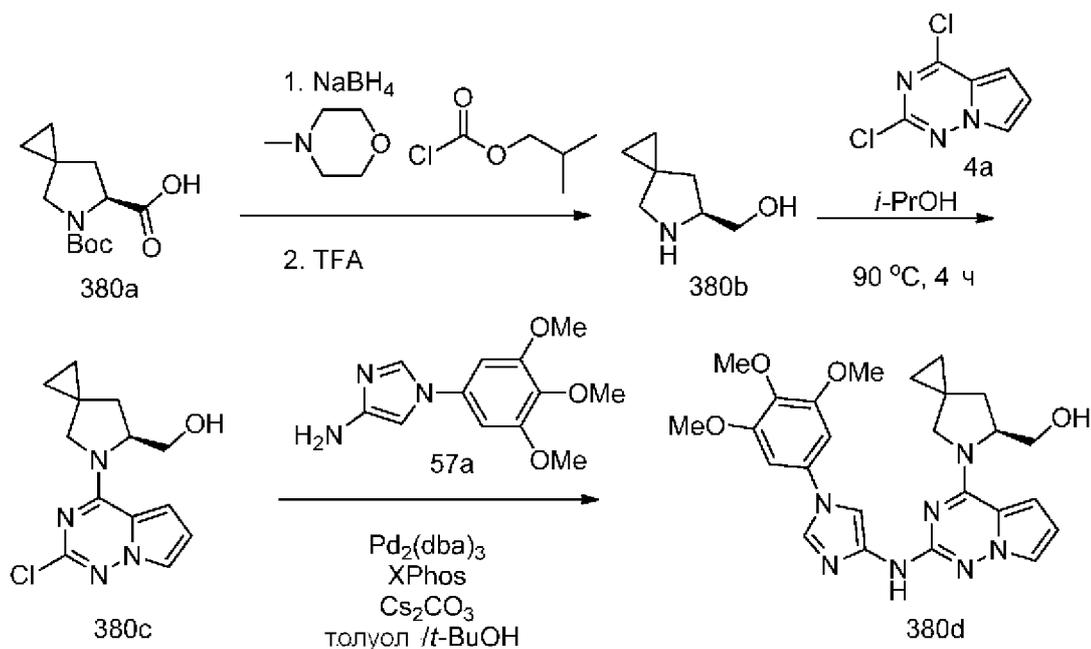
Схема 379



Получение (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (379a)

Соединение 379a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (378b) (200 мг, 0,48 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (221 мг, 1,94 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,51 мл, 2,91 ммоль) в NMP (3 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-1-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (379a) (155 мг, 65% выход), соль с HCl в виде желтой твердой соли с HCl; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,69 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,64 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,74 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,24-4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,36-2,00 (m, 4H); MS (ES+): 491,4 (M+1), 513,3 (M+Na); MS (ES-): 489,4 (M-1), 525,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 93,57%.

Схема 380



Получение (S)-5-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанола (380d)

Стадия 1: Получение (S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-илметанола (380b)

Соединение 380b получали из (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (380a) (500 мг, 2,07 ммоль; CAS # 1129634-44-1) по методике, описанной на стадии 1 и стадии 2 схемы 325. Это давало (S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-илметанол (380b) (488 мг, 98% выход), соль с TFA в виде прозрачного масла. MS (ES⁺): 128,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-5-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанола (380c)

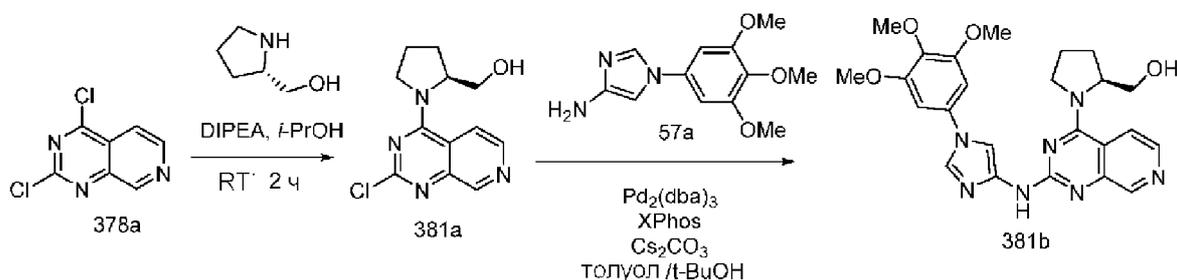
Соединение 380c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (180 мг, 0,96 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-илметанола (380b) (122 мг, 0,96 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,88 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] (S)-5-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанол (380c) (81 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁻): 277,2 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-5-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанола (380d)

Соединение 380d получали из (S)-5-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанола (380c) (75 мг, 0,27 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (67 мг, 0,27 ммоль, свободное основание), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 77 мг, 0,16 ммоль), карбоната цезия (263 мг, 0,81 ммоль), Pd₂(dba)₃ (74 мг, 0,08 ммоль) в смеси t-

BuOH/толуола (30 мл, 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(5-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанол (380d) (0,025 г, 19% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,96-6,68 (m, 1H), 6,68-6,31 (m, 1H), 4,78-4,38 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,34 (m, 3H), 2,28-2,01 (m, 1H), 1,92-1,61 (m, 1H), 0,86-0,45 (m, 4H); MS (ES⁺): 492,4 (M+1), 514,5 (M+Na); MS (ES⁻): 526,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,29%.

Схема 381



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанола (381b)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлорпиродо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (381a)

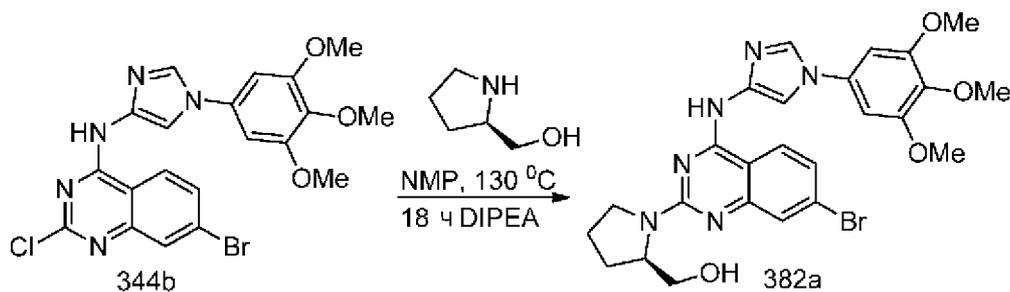
Соединение 381a получали из 2,4-дихлорпиродо[3,4-d]пиримидина (378a) (400 мг, 1,84 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,2 мл, 2,0 ммоль) и DIPEA (1,05 мл, 6,0 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлорпиродо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (381a) (451 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,54 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5,04-4,75 (m, 2H), 4,74-4,41 (m, 1H), 4,19-3,84 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 2,26-1,76 (m, 4H). MS (ES⁺): 265,2 (M+1); MS (ES⁻): 299,2 и 301,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)метанола (381b)

Соединение 381b получали из (S)-(1-(2-хлорпиродо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (381a) (300 мг, 1,13 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (282 мг, 1,13 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 324 мг, 0,68 ммоль), карбоната цезия (1108 мг, 3,4 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (311 мг, 0,34 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (30 мл, 2:1) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с

помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (381b) (102 мг, 19% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,27-8,97 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 5,08-4,58 (m, 1H), 4,34-4,01 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,57 (m, 1H), 2,36-1,64 (m, 4H); MS (ES+): 478,4 (M+1); MS (ES-): 512,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 95,00%.

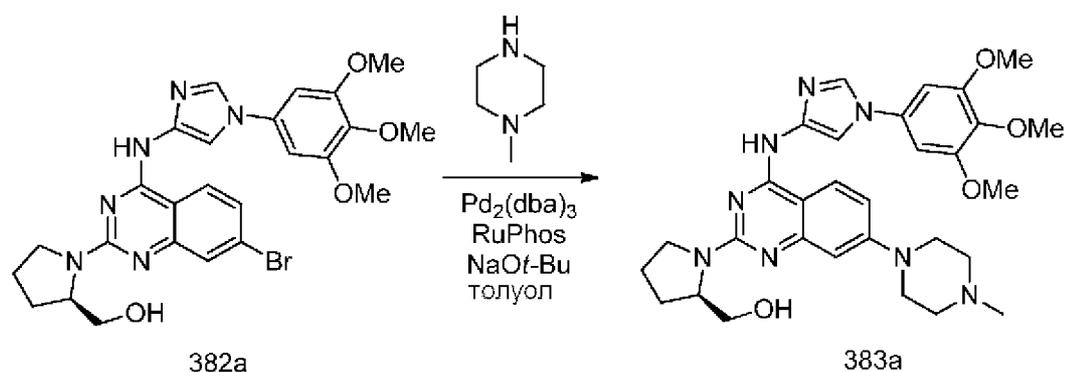
Схема 382



Получение (R)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (382a)

Соединение 382a получали по методике, описанной на стадии 2 схемы 76, из 7-бром-2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (344b) (1,5 г, 3,06 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (1,21 мл, 12,23 ммоль) и DIPEA (3,2 мл, 18,34 ммоль) в NMP (5 мл). Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 50 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (382a) (820 мг, 48% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,66 (bs, 1H), 11,82 (bs, 1H), 8,71-8,58 (m, 1H), 8,58-8,49 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69-7,47 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,73-4,47 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 2H), 2,26-1,81 (m, 4H); MS (ES+): 555,3 и 557,2 (M+1). Чистота по данным HPLC: 97,42%.

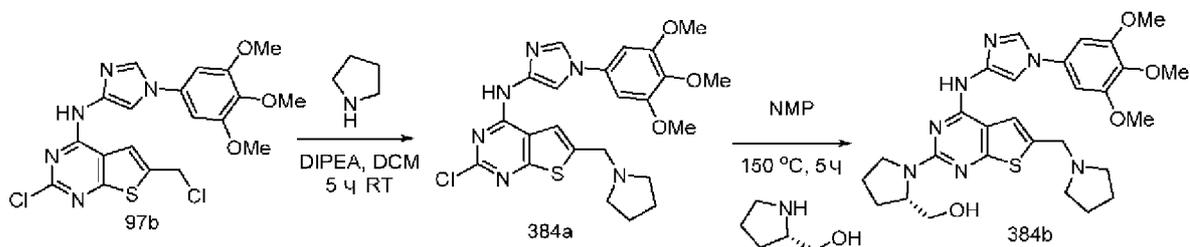
Схема 383



Получение (R)-(1-(7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (383a)

Соединение 383a получали из (R)-(1-(7-бром-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (382a) (150 мг, 0,27 ммоль), 1-метилпиперазина (0,15 мл, 1,35 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфина (RuPhos, 76 мг, 0,16 ммоль), 2-метилпропан-2-олата натрия (130 мг, 1,35 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (74 мг, 0,08 ммоль) в толуоле (25 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (R)-(1-(7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (383a) (24 мг, 16% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,62-8,51 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71-7,47 (m, 1H), 7,20 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,73-4,38 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 4H), 3,62-3,46 (m, 4H), 3,40 (t, J=13,0 Гц, 2H), 3,15 (q, J=10,7 Гц, 2H), 2,81 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,23-1,81 (m, 4H); MS (ES⁺): 575,5 (M+1); MS (ES⁻): 573,5 (M-1). Чистота по данным HPLC: 97,91%.

Схема 384



Получение (S)-(1-(6-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (384b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-6-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (384a)

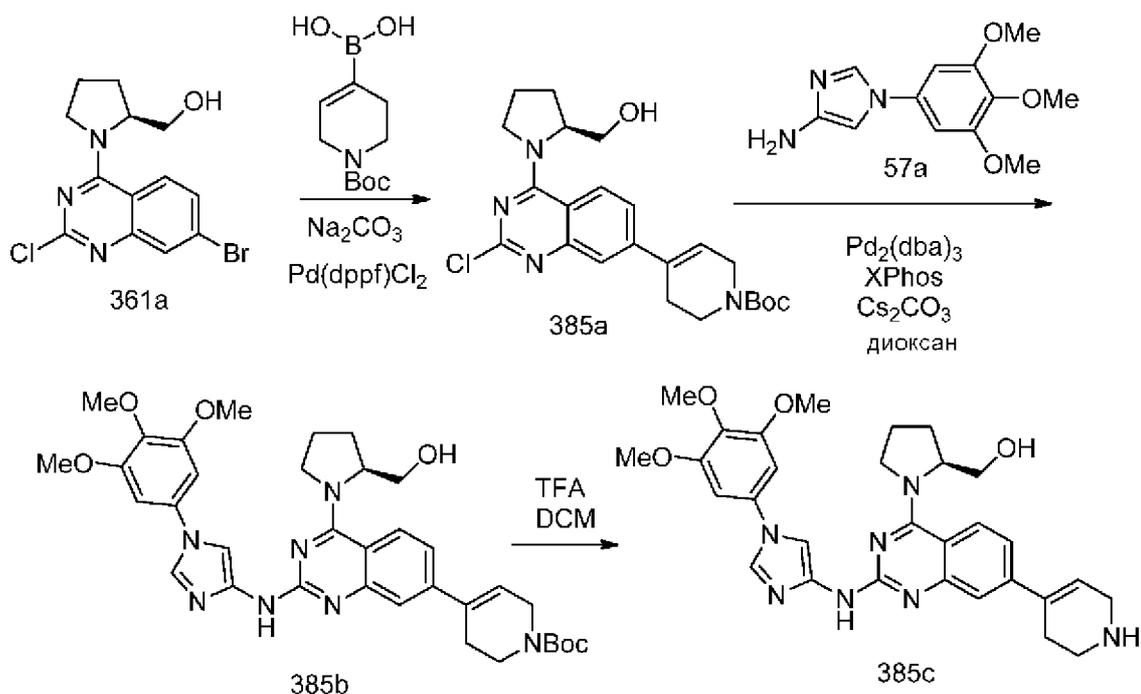
Соединение 384a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (97b) (500 мг, 1,07 ммоль), DIPEA (410

мг, 3,21 ммоль) и пирролидина (380 мг, 5,34 ммоль) в DCM (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 97. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании метанолом в DCM 0-2%) 2-хлор-6-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (384a) (230 мг, 43%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,87 (2s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 4H), 1,34-1,15 (m, 4H); MS (ES+): 502,3 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(6-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (384b)

Соединение 384b получали из 2-хлор-6-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (384a) (250 мг, 0,49 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (490 мг, 4,85 ммоль) в NMP (10 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 76. Это давало после обработки и очистки с помощью флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании метанолом в CH_2Cl_2 от 0 до 8%] (S)-(1-(6-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (384b) (140 мг, 50% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,01-4,76 (m, 1H), 4,48-4,00 (m, 5H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,83-2,55 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,76 (m, 4H); MS (ES+): 566,5 (M+1); 588,4 (M+Na); MS (ES-): 600,4 (M+Cl).

Схема 385



Получение

(S)-(1-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (385c)

Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-4-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (385a)

Соединение 385a получали из (S)-(1-(7-бром-2-хлорхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (361a) (500 мг, 1,46 ммоль) с использованием (1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бороновой кислоты (331 мг, 1,46 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорида (51 мг, 0,073 ммоль) и карбоната натрия (309 мг, 2,92 ммоль) в толуоле (15 мл), EtOH (7 мл) и воде (3 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 77. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (S)-трет-бутил-4-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (385a) (520 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40-8,06 (m, 1H), 7,90-7,28 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,25-3,85 (m, 3H), 3,81- 3,48 (m, 4H), 2,18-1,93 (m, 4H), 1,96-1,71 (m, 2H), 1,63-1,18 (m, 9H); MS (ES+): 445,4 (M+1), 467,3 (M+Na).

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-4-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (385b)

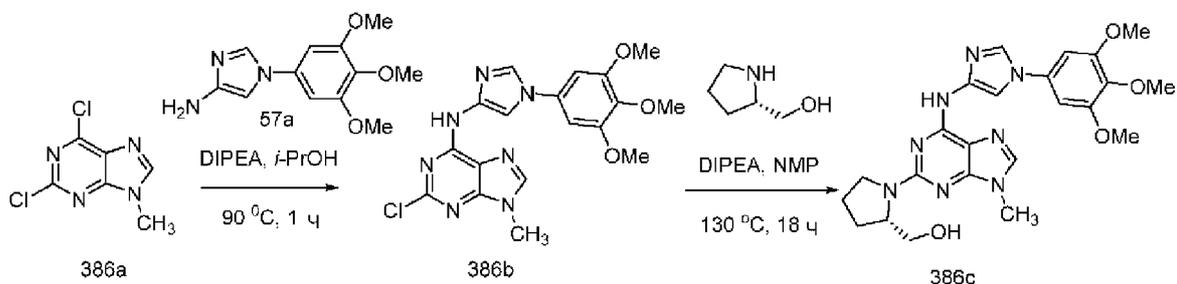
Соединение 385b получали из (S)-трет-бутил-4-(2-хлор-4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (385a) (512 мг, 1,15 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (358 мг, 1,44 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 247 мг, 0,52 ммоль), карбоната цезия (1124 мг, 3,45 ммоль), Pd₂(dba)₃ (158 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (15 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, (40 г) при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] (S)-трет-бутил-4-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (385b) (400 мг, 53% выход) в виде светло-желтого твердого вещества который использовали на следующей стадии без обработки.

Стадия 3: Получение (S)-(1-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (385c)

Соединение 385c получали гидролизом (S)-трет-бутил-4-(4-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (385b) (300 мг, 0,46 ммоль) в DCM (10 мл) с использованием трифторуксусной кислоты (0,35 мл, 4,56 ммоль)

по методике, описанной на схеме 122. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (385с) (108 мг, 43% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,50-12,56 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 10,86-10,36 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,33 (s, 2H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,39-8,22 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,64-7,41 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,49-5,02 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 5,02-4,59 (m, 1H), 4,33-4,01 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,55-3,27 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,06 (m, 4H); MS (ES+): 558,4 (M+1), (ES-): 592,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 96,31%.

Схема 386



Получение (S)-(1-(9-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (386с)

Стадия 1: Получение 2-хлор-9-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (386b)

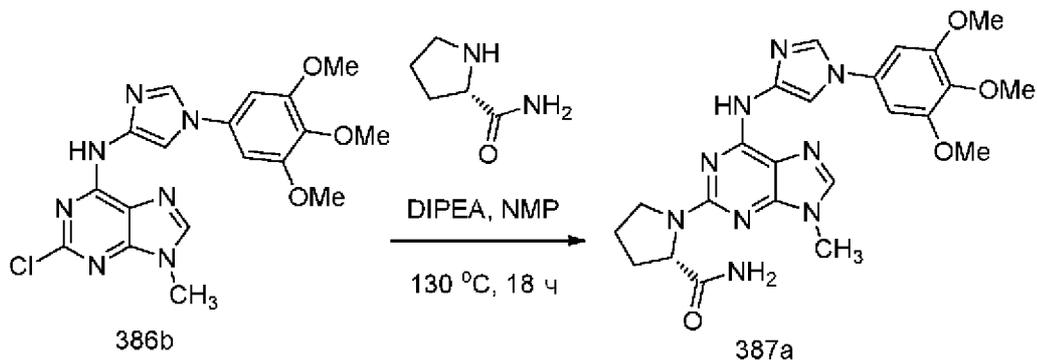
Соединение 386b получали из 2,6-дихлор-9-метил-9H-пурина (386a) (500 мг, 2,46 ммоль; CAS# 2382-10-7) в 2-пропаноле (15 мл) с использованием DIPEA (1,29 мл, 7,39 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,61 г, 2,46 ммоль) по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования 2-хлор-9-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (386b) (0,67 г, 65% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 438,3, 440,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(9-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (386с)

Соединение 386с получали из 2-хлор-9-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (386b) (0,2 г, 0,48 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,19 мл, 1,92 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,5 мл, 2,89 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130 °C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH $_2$ Cl $_2$ от 0 до

50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-1-(9-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (386с) (0,13 г, 57% выход) в виде белой соли с HCl; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,72-8,59 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,43-4,22 (m, 1H), 4,22-4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,65-3,25 (m, 1H), 2,20-1,71 (m, 4H). MS (ES+): 481,4 (M+1), 503,4 (M+Na). Чистота по данным HPLC: 98,88%.

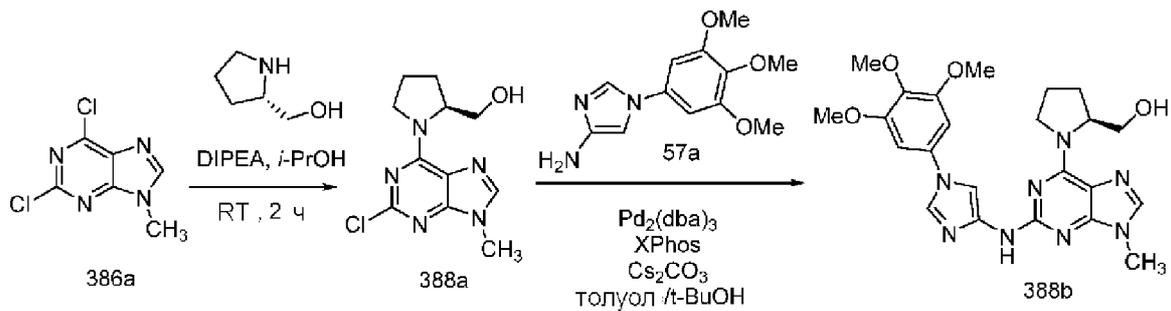
Схема 387



Получение (S)-1-(9-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (387a)

Соединение 387a получали из 2-хлор-9-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (386b) (0,2 г, 0,48 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,22 г, 1,924 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,5 мл, 2,89 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель С-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-1-(9-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (387a) (0,13 г, 56% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): (смесь двух поворотных изомеров) δ 11,12 и 10,94 (2s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,10 и 7,98 (2s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11-6,88 (m, 2H), 4,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,93 и 3,88 (2s, 6H), 3,85 (m, 1H), 3,81 и 3,75 (2s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,35-1,81 (m, 4H). MS (ES+): 494,4 (M+1); MS (ES-): 528,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 99,17%.

Схема 388



Получение (S)-(1-(9-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (388b)

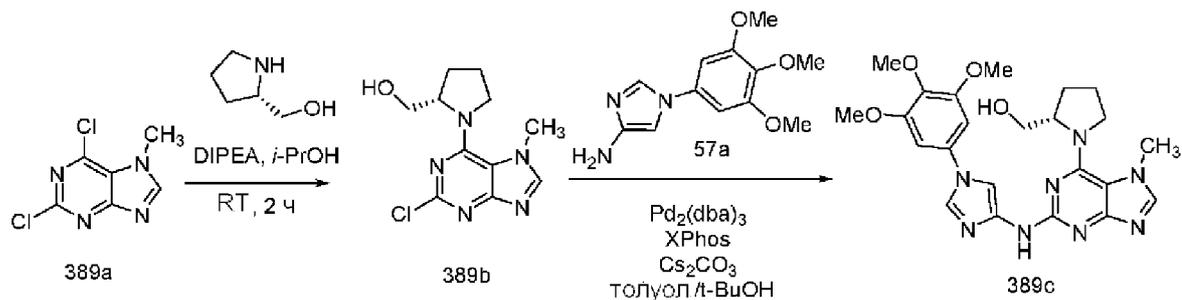
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (388a)

Соединение 388a получали из 2,6-дихлор-9-метил-9H-пурина (386a) (400 мг, 1,97 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,2 мл, 2,0 ммоль), DIPEA (1,03 мл, 5,91 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (388a) (0,40 г, 76% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,14-3,95 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,29-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 268,2, 270,2 (M+1); MS (ES-): 302,2, 304,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(9-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (388b)

Соединение 388b получали из (S)-(1-(2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (388a) (0,25 г, 0,93 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,23 г, 0,93 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,27 г, 0,56 ммоль), карбоната цезия (0,91 г, 2,80 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,26 г, 0,28 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (15 мл, 2:1) и с нагреванием при 110°C в течение 20 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-(1-(9-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-9H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (388b) (0,13 г, 29% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,44 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,20-8,89 (m, 1H), 8,28-8,11 (m, 1H), 7,98-7,86 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,18-4,85 (m, 1H), 4,62-4,43 (m, 1H), 4,14 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,89 (m, 7H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,53 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,22-1,85 (m, 4H). MS (ES+): 481,5 (M+1), 503,4 (M+Na); MS (ES-): 515,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 98,32%.

Схема 389



Получение (S)-(1-(7-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (389с)

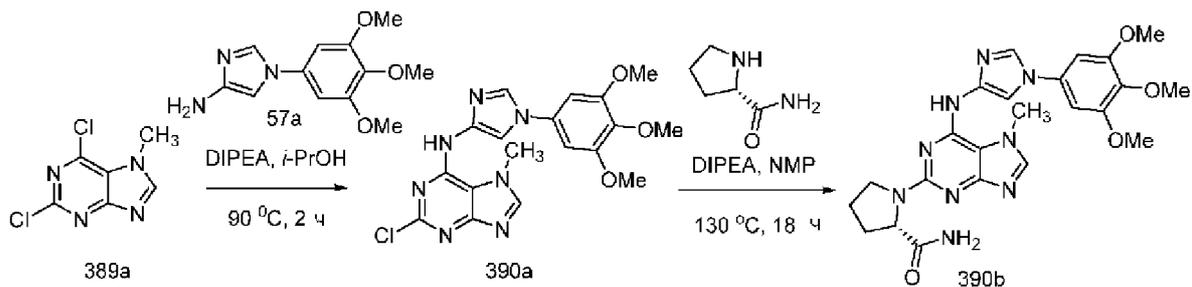
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-7-метил-7H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (389b)

Соединение 389b получали из 2,6-дихлор-7-метил-7H-пурина (389a) (400 мг, 1,97 ммоль; CAS#: 2273-93-0) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,19 мл, 1,97 ммоль), DIPEA (1,03 мл, 5,91 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлор-7-метил-7H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (389b) (0,41 г, 77% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,30 (s, 1H), 4,71 (dd, $J=6,7, 5,3$ Гц, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (dd, $J=8,8, 5,5$ Гц, 2H), 3,67-3,47 (m, 2H), 2,10-1,67 (m, 4H).; MS (ES+): 268,2, 270,2 (M+1); MS (ES-): 302,2, 304,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (389с)

Соединение 389с получали из (S)-(1-(2-хлор-7-метил-7H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (389b) (0,25 г, 0,93 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,23 г, 0,93 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,13 г, 0,28 ммоль), карбоната цезия (0,91 г, 2,80 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (15 мл, 2:1) и с нагреванием при 110°C в течение 15 мин по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-(1-(7-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пурин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (389с) (0,10 г, 21% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,43 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,11 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 4,81-4,57 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,89 (m, 7H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,18-1,71 (m, 4H). MS (ES+): 481,4 (M+1), 503,3 (M+Na); MS (ES-): 515,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 97,84%.

Схема 390



Получение (S)-1-(7-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пурин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (390b)

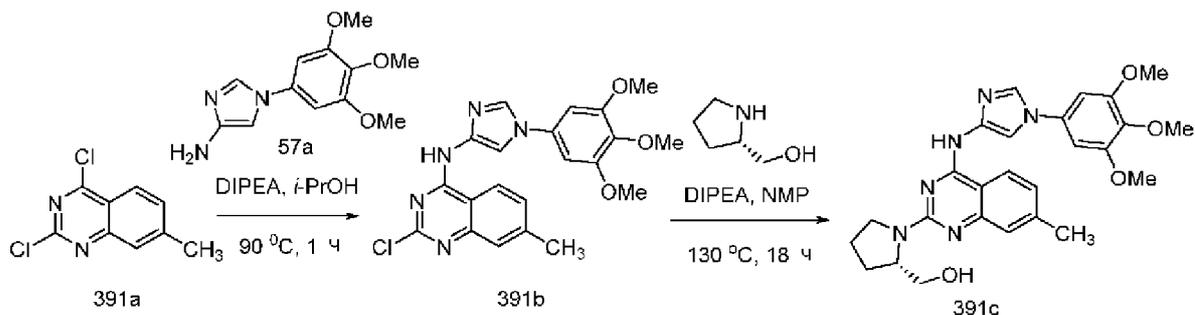
Стадия 1: Получение 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пурин-6-амин (390a)

Соединение 390a получали из 2,6-дихлор-7-метил-7H-пурина (389a) (500 мг, 2,46 ммоль; CAS# 2382-10-7) в 2-пропаноле (15 мл) с использованием DIPEA (1,29 мл, 7,39 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,61 г, 2,46 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пурин-6-амин (390a) (0,50 г, 49% выход) в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 416,3, 418,2 (M+1); MS (ES-): 414,3 (M-1), 450,3, 452,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-1-(7-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пурин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (390b)

Соединение 390b получали из 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пурин-6-амин (390a) (0,2 г, 0,48 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамида (0,22 г, 1,92 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,5 мл, 2,89 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH_2Cl_2 от 0 до 50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-1-(7-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пурин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (390b) (0,02 г, 9% выход), соль с HCl в виде коричневого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): (смесь двух поворотных изомеров): δ 10,01 (s, 1H), 8,82 и 8,74 (2s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 и 7,20 (2s, 1H), 7,13 и 7,05 (2s, 1H), 4,58 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,91 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,32 (m, 1H), 3,28-3,00 (m, 1H), 2,34-1,71 (m, 4H). MS (ES+): 494,4 (M+1), 516,3 (M+Na); MS (ES-): 492,3 (M-1), 528,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 94,48%.

Схема 391



Получение (S)-(1-(7-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (391c)

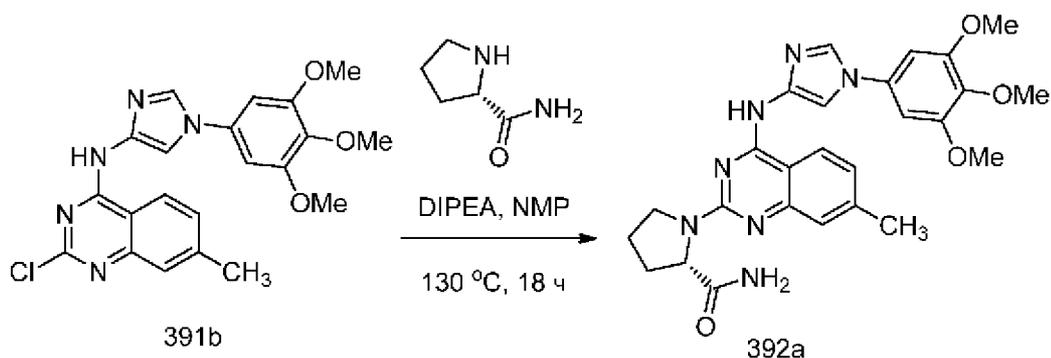
Стадия 1: Получение 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (391b)

Соединение 391b получали из 2,4-дихлор-7-метилхиназолина (391a) (0,13 г, 0,59 ммоль; CAS# 25171-19-1) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,15 г, 0,59 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 1 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (391b) (0,18 г, 72% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 11,01 (s, 1H), 8,63 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). MS (ES⁺): 426,3 (M+1), 448,3 и 450,2 (M+Na); MS (ES⁻): 424,3 и 426,3 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (391c)

Соединение 391c получали из 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (391b) (0,09 г, 0,21 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,08 мл, 0,85 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,22 мл, 1,27 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-(1-(7-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (391c) (0,08 г, 78% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): (смесь двух поворотных изомеров) δ 12,36 и 12,30 (2s, 1H), 11,69 и 11,59 (2s, 1H), 8,65-8,55 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 7,01 и 6,94 (2s, 2H), 6,02 (bs, 2H), 4,70-4,47 (m, 1H), 3,88 (m, 8H), 3,68 (m, 4H), 3,63-3,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27-1,84 (m, 4H). MS (ES⁺): 491,5 (M+1); MS (ES⁻): 489,4 (M-1), 525,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 99,54%.

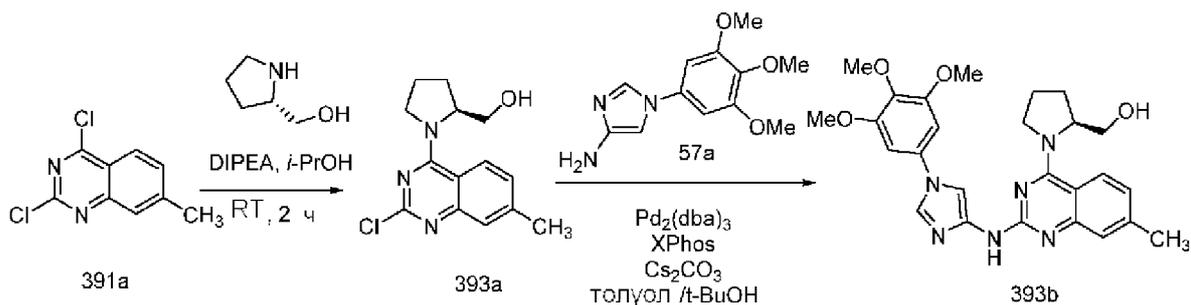
Схема 392



Получение (S)-1-(7-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (392a)

Соединение 392a получали из 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (391b) (0,09 г, 0,21 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамида (0,10 г, 0,85 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,22 мл, 1,27 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-1-(7-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (392a) (0,04 г, 37% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,35 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,38-1,92 (m, 4H). MS (ES⁺): 504,4 (M+1); MS (ES⁻): 538,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 89,25%.

Схема 393



Получение (S)-1-(1-(7-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (393b)

Стадия 1: Получение (S)-1-(2-хлор-7-метилхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (393a)

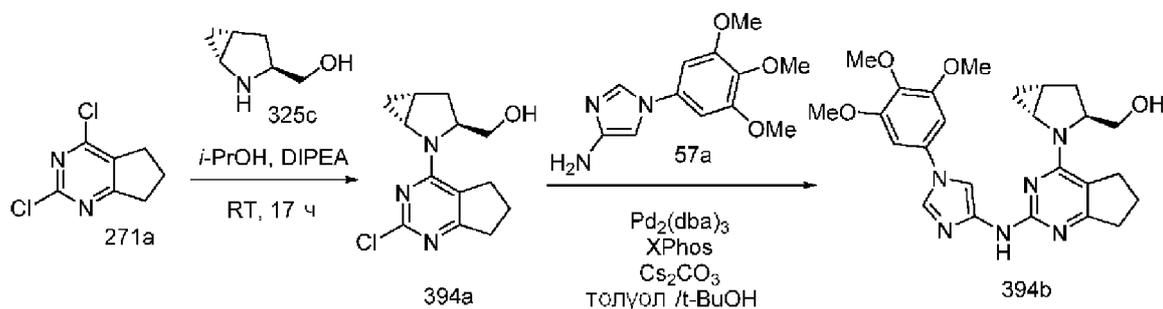
Соединение 393a получали из 2,4-дихлор-7-метилхиназолина (391a) (0,13 г, 0,59 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,06 мл, 0,59 ммоль), DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль) и с перемешиванием при комнатной

температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] (S)-(1-(2-хлор-7-метилхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (393a) (0,08 г, 50% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,16 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=8,7, 1,9$ Гц, 1H), 4,84 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,64-4,46 (m, 1H), 4,01 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,17-1,71 (m, 4H). MS (ES+): 278,2 и 280,2 (M+1); MS (ES-): 312,4 и 314,4 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (393b)

Соединение 393b получали из (S)-(1-(2-хлор-7-метилхиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (393a) (0,08 г, 0,29 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,07 г, 0,29 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,04 г, 0,09 ммоль), карбоната цезия (0,28 г, 0,86 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,04 г, 0,04 ммоль) в смеси *t*-BuOH/толуол (15 мл, 2:1) и с нагреванием при 110°C в течение 15 мин по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-(1-(7-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (393b) (0,02 г, 16% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 13,05 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,99-4,65 (m, 1H), 4,27-3,99 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,58-3,27 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29-1,73 (m, 4H). MS (ES+): 491,5 (M+1); MS (ES-): 525,4 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 93,25%.

Схема 394



Получение ((1R,3S,5R)-2-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (394b)

Стадия 1: Получение ((1R,3S,5R)-2-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (394a)

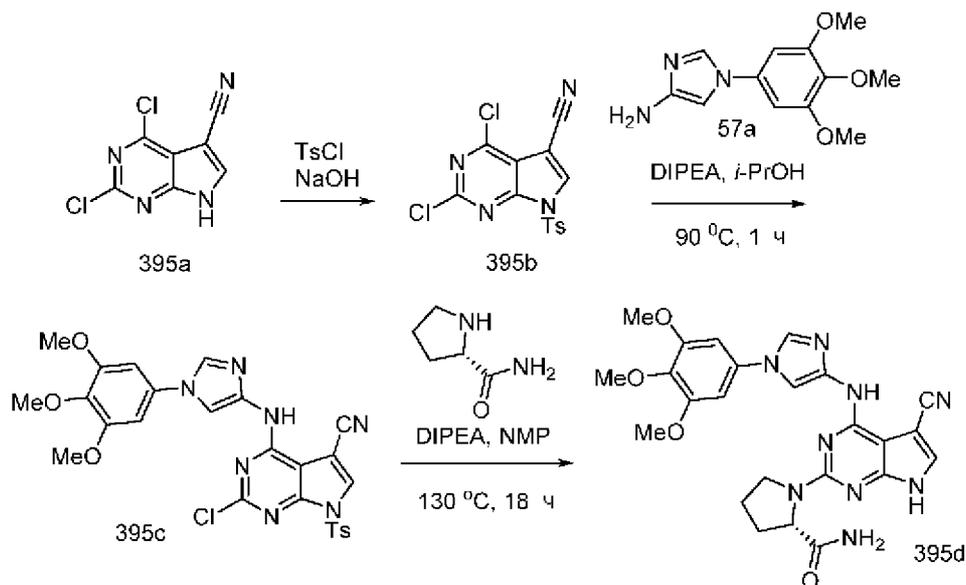
Соединение 394a получали из 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-

циклопента[d]пиримидина (271a) (0,20 г, 1,06 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илметанола (325с) (0,24 г, 1,06 ммоль), DIPEA (0,55 мл, 3,17 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 17 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью 0-80% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-100%] ((1R,3S,5R)-2-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанол (394a) (0,11 г, 37% выход) в виде полужидкого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 4,87 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,18 (гепт, J=7,9, 7,4 Гц, 2H), 2,71 (t, J=7,9 Гц, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,96 (p, J=7,6 Гц, 2H), 1,87-1,69 (m, 2H), 0,96-0,86 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 1H); MS (ES+): 288,2 (M+Na); MS (ES-): 264,2 и 266,2 (M-1).

Стадия 2: Получение ((1R,3S,5R)-2-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (394b)

Соединение 394b получали из ((1R,3S,5R)-2-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (394a) (0,1 г, 0,38 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,09 г, 0,38 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,11 г, 0,23 ммоль), карбоната цезия (0,37 г, 1,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,10 г, 0,11 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (20 мл, 3:1) путем нагревания при 110°C в течение 20 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA-80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] ((1R,3S,5R)-2-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанол (394b) (0,03 г, 14% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,78-4,57 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 4H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,32-3,12 (m, 2H), 2,90 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,31-2,15 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,19-0,95 (m, 1H), 0,74-0,63 (m, 1H); MS (ES+): 479,5 (M+1); MS (ES-): 477,5 (M-1), 513,6 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 95,09%.

Схема 395



Получение (S)-1-(5-циано-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксоамида (395d)

Стадия 1: Получение 2,4-дихлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (395b)

К раствору 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (395a) (0,45 г, 2,11 ммоль, CAS# 1379367-43-7), тозилхлорида (0,44 г, 2,32 ммоль), гидросульфата тетрабутиламмония (0,04 г, 0,11 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (50% водный раствор, 0,40 мл, 4,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин разбавляли водой и DCM. Органический слой отделяли, сушили, фильтровали и выпаривали в вакууме и получали 2,4-дихлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрил (395b) (0,62 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,20 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H).

Стадия 2: Получение 2-хлор-7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (395c)

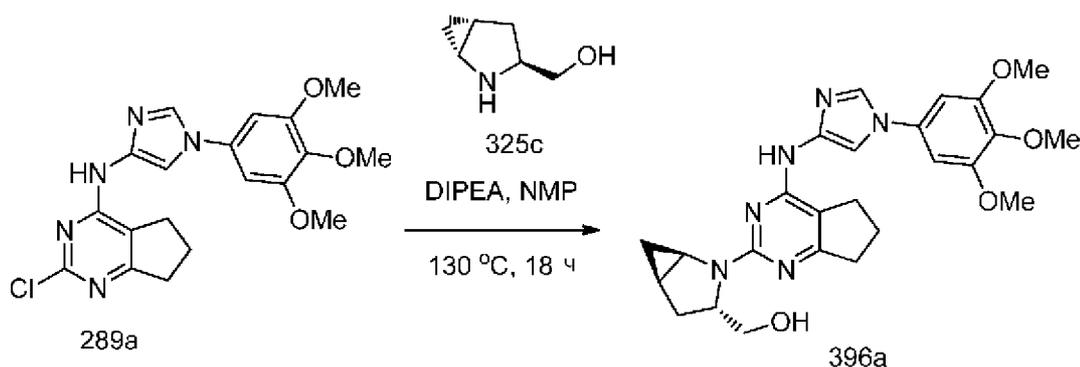
Соединение 395c получали из 2,4-дихлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (395b) (0,32 г, 0,86 ммоль) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (0,45 мл, 2,57 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,21 г, 0,86 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 1 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования 2-хлор-7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрил (395c) (0,47 г, 94% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Стадия 3: Получение (S)-1-(5-циано-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксоамида (395d)

Соединение 395d получали из 2-хлор-7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (395с) (0,23 г, 0,40 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,18 г, 1,59 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,42 мл, 2,38 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-1-(5-циано-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (395d) (0,05 г, 23% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆-D₂O): (смесь двух поворотных изомеров) δ 9,32 и 9,19 (2s, 1H), 8,14 и 8,05 (2s, 1H), 7,94 и 7,89 (2d, J=2,7 Гц, 1H), 7,20 и 7,12 (2s, 2H), 4,61-4,48 и 4,47-4,29 (m, 1H), 3,90 и 3,83 (2s, 6H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,69 и 3,68 (2s, 3H), 3,57-3,39 (m, 1H), 2,33-1,80 (m, 4H). MS (ES⁺): 504,4 (M+1), 526,4 (M+Na); MS (ES⁻): 502,4 (M-1), 538,4 (M+Cl).

Схема 396

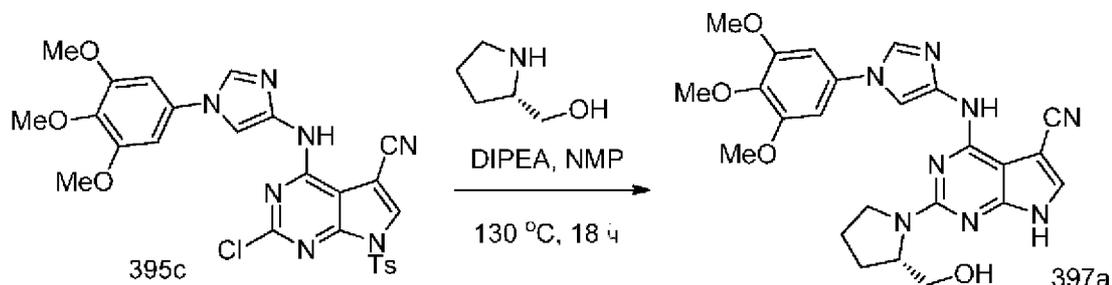


Получение ((1R,3S,5R)-2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанола (396а)

Соединение 396а получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (289а) (0,1 г, 0,25 ммоль), (1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-илметанола (325с) (0,11 г, 1,00 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,26 мл, 1,49 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации ((1R,3S,5R)-2-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанол (396а) (0,02 г, 13% выход), соль с HCl в виде коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц,

DMSO-d₆): δ 12,86 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,63-4,41 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,85 (s, 7H), 3,67 (s, 4H), 3,64-3,48 (m, 1H), 2,97 (t, J=7,7 Гц, 2H), 2,81 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,26-1,77 (m, 5H), 1,13-0,95 (m, 1H), 0,68-0,40 (m, 1H). MS (ES⁺): 479,4 (M+1); MS (ES⁻): 513,4 (M+Cl).

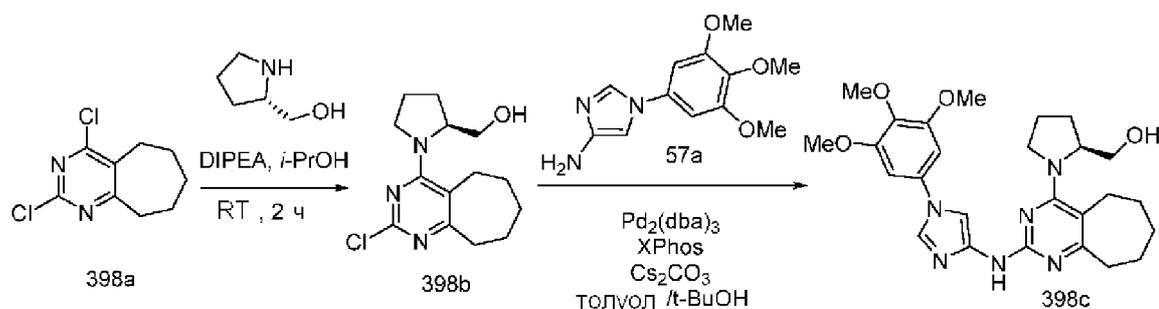
Схема 397



Получение (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (397a)

Соединение 397a получали из 2-хлор-7-тозил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрила (395с) (0,23 г, 0,40 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,16 мл, 1,59 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,42 мл, 2,38 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130 °C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] с последующей очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г), при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрил (397a) (0,02 г, 8% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆-D₂O): δ 12,39-12,19 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,41-4,02 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,25 (m, 1H), 2,14-1,78 (m, 4H). MS (ES⁺): 491,2 (M+1); MS (ES⁻): 489,4 (M-1). Чистота по данным HPLC: 94,55%.

Схема 398



Получение (S)-1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (398с)

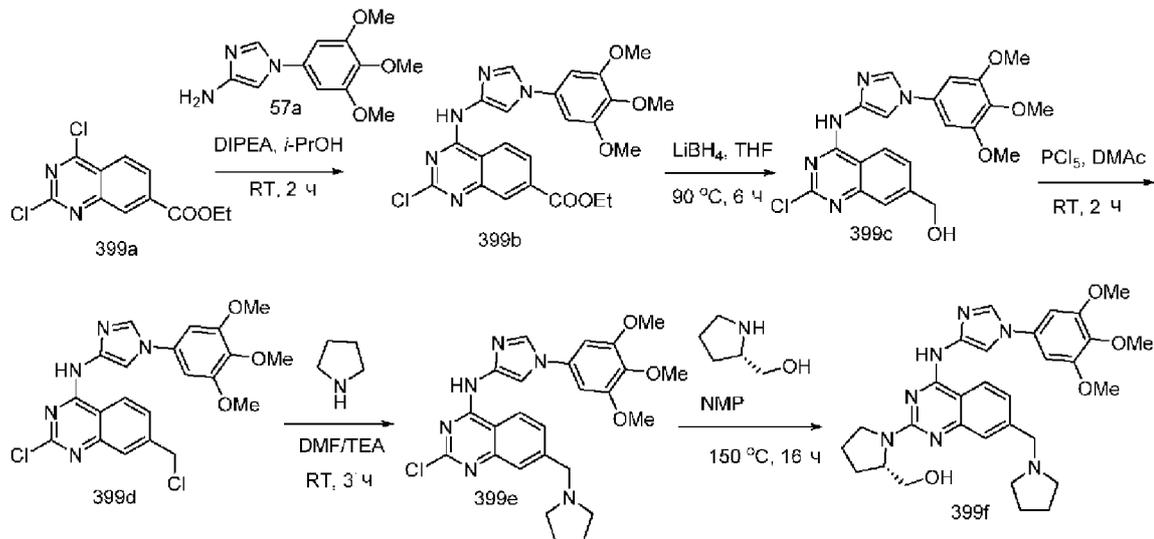
Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (398b)

Соединение 398b получали из 2,4-дихлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[d]пиримидина (398a) (0,12 г, 0,55 ммоль; CAS#: 76780-96-6) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,06 мл, 0,55 ммоль), DIPEA (0,29 мл, 1,66 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 50%)] (S)-(1-(2-хлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (398b) (0,07 г, 46% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 -D $_2$ O): δ 4,35-4,21 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,90-2,54 (m, 4H), 2,06-1,38 (m, 10H). MS (ES+): 282,2 и 284,2 (M+1); MS (ES-): 316,3 и 318,2 (M+Cl).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (398c)

Соединение 398c получали из (S)-(1-(2-хлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (398b) (0,07 г, 0,25 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,06 г, 0,25 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,07 г, 0,15 ммоль), карбоната цезия (0,24 г, 0,75 ммоль), Pd $_2$ (dba) $_3$ (0,07 г, 0,08 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (15 мл, 2:1) и с нагреванием при 110°C в течение 15 мин по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (398c) (0,02 г, 13% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 -D $_2$ O): δ 13,27 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,95 (d, J=1,9 Гц, 2H), 4,77-4,46 (m, 1H), 3,87 (m, 6H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60-3,44 (m, 2H), 2,98-2,69 (m, 4H), 2,16-1,48 (m, 10H). MS (ES+): 495,5 (M+1); MS (ES-): 529,5 (M+Cl). Чистота по данным HPLC: 91,95%.

Схема 399



Получение (S)-1-(7-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (399f)

Стадия 1: Получение этил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбоксилата (399b)

Соединение 399b получали из этил-2,4-дихлорхиназолин-7-карбоксилата (399a) (4,0 г, 14,75 ммоль; CAS# 864291-31-6) в 2-пропанол (80 мл) с использованием DIPEA (5,71 мл, 44,25 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (3,67 г, 14,75 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования этил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбоксилат (399b) (7,0 г, 98%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,90 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=13,0, 1,6 Гц, 1H), 8,17-7,85 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 4,52-4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 1,58-1,21 (m, 3H); MS (ES⁺): 484,1(M+1).

Стадия 2: Получение (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)метанола (399c)

К раствору этил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-карбоксилата (399b) (7,0 г, 14,46 ммоль) в THF (420 мл) добавляли при 0 °C LiBH₄ (0,78 г, 36,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °C в течение 6 ч охлаждали до RT и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне (0%-10%)] и получали (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)метанол (399c) (2,5 г, 39% выход) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,46 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 5,51 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,69 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H); MS (ES⁺): 442,1 (M+1); MS (ES⁻): 440,0 (M-1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-7-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (399d)

При перемешивании к раствору (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-7-ил)метанола (399c) (1,0 г, 2,26 ммоль) в N, N'-диметилацетамида (DMAc) (20,0 мл) добавляли при КТ пентахлорид фосфора (0,706 г, 3,39 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (600 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 2-хлор-7-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (399d) (1,04 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: Получение 2-хлор-7-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (399e)

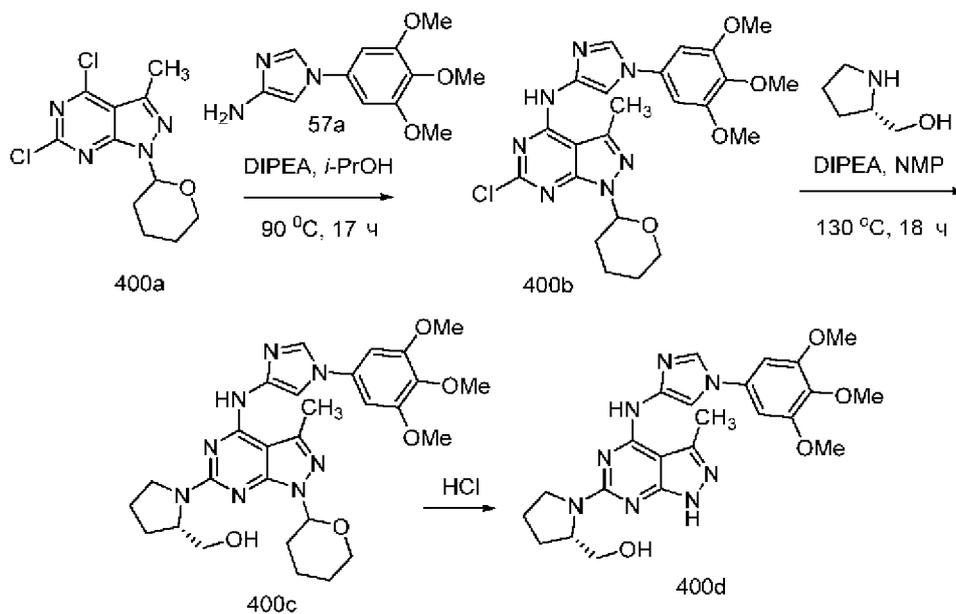
При перемешивании к раствору 2-хлор-7-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (399d) (1,04 г, 2,25 ммоль) в DMF (15,0 мл) добавляли TEA (6,65 мл) и пирролидин (0,24 г, 3,38 ммоль) при КТ. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выливали в воду (200 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью MeOH в DCM (от 0% до 10%)] и получали 2-хлор-7-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (399e) (230 мг, 22%) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 0,86 (s, 4H); MS (ES+): 495,0 (M+1); MS (ES-): 493,2 (M-1).

Стадия 5: Получение (S)-1-(7-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (399f)

Соединение 399f получали из 2-хлор-7-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (399e) (0,23 г, 0,464 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,47 г, 4,64 ммоль), в NMP (11,5 мл) и с нагреванием при 150°C в течение 16 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 10%) (S)-1-(7-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)хиназолин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (399f) (200 мг, 77%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,71 (s, 1H), 12,11-11,63 (m, 2H), 8,85-8,71 (m, 1H), 8,59 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,33-8,20 (m, 1H), 8,11 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,76-4,55 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,12-3,78 (m, 7H), 3,68 (s, 3H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,45-3,28 (m, 2H), 3,17-2,99 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,27-1,60 (m, 8H); MS (ES+): 560,6 (M+1); MS (ES-): 594,6

(M+Cl).

Схема 400



Получение ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (400с) и (S)-1-(3-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (400d)

Стадия 1: Получение 6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (400b)

Соединение 400b получали из 4,6-дихлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (400a) (0,3 г, 1,05 ммоль; CAS# 1346447-97-9, получали по методике, описанной в публикации Gray, Nathanael S. и Zhou, Wenjun в PCT Int. Appl., 2011140338) в 2-пропанол (15 мл) с использованием DIPEA (0,55 мл, 3,13 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (0,29 г, 1,15 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 17 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] 6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (400b) (0,40 г, 77% выход) в виде оранжевого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,65 (s, 1H), 8,24 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,90-5,54 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,46-2,24 (m, 1H), 2,08-1,42 (m, 5H).

Стадия 2: Получение ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (400с)

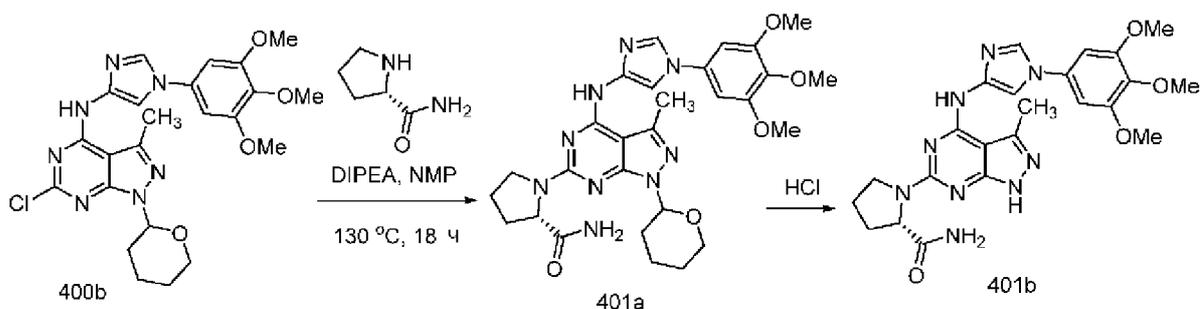
Соединение 400с получали из 6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина

(400b) (0,2 г, 0,40 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,16 мл, 1,60 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,42 мл, 2,40 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%], ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (400c) (0,09 г, 38% выход), свободное основание в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11-7,84 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,69-5,46 (m, 1H), 4,93 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,51-4,31 (m, 1H), 4,30-4,06 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,39 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,47-2,28 (m, 1H), 2,11-1,42 (m, 8H). MS (ES+): 565,5 (M+1); MS (ES-): 563,6 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(3-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (400d)

К раствору ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (400c) (0,09 г, 0,16 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли хлорид водорода (3 M в MeOH) (1,59 мл, 4,78 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде и получали (S)-1-(3-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (400d) (0,06 г, 81% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,33 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,60-4,27 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,21-1,78 (m, 4H). MS (ES+): 481,4 (M+1); MS (ES-): 515,5 (M+Cl) Чистота по данным HPLC: 94,47%.

Схема 401



Получение (2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-

ил)пирролидин-2-карбоксамид (401a) и (S)-1-(3-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (401b)

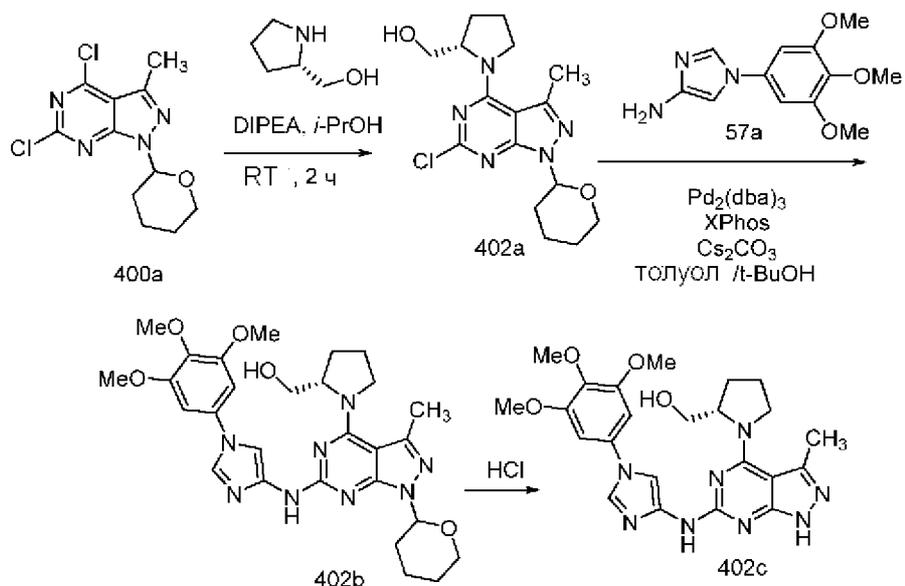
Стадия 1: Получение (2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (401a)

Соединение 401a получали из 6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (400b) (0,2 г, 0,40 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (0,18 г, 1,60 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,42 мл, 2,40 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 18 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA 80 в CH₂Cl₂ от 0 до 50%] (2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (401a) (0,10 г, 42% выход), свободное основание в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): (смесь двух поворотных изомеров) δ 8,77 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 и 8,21 (2s, 1H), 8,11 и 7,90 (2s, 1H), 7,49-7,23 (m, 1H), 7,19 и 7,14 (2s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,71-5,49 (m, 1H), 4,62-4,35 (m, 1H), 3,92 (s, 7H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,46 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,46-2,07 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 4H), 1,82-1,40 (m, 4H). MS (ES+): 578,5 (M+1); MS (ES-): 576,6 (M-1). Чистота по данным HPLC: 94,86%.

Стадия 2: Получение (S)-1-(3-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (401b)

К раствору (2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (401a) (0,05 г, 0,09 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли хлорид водорода (3 M в MeOH) (0,87 мл, 2,60 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде и получали (S)-1-(3-метил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид (401b) (0,02 г, 56% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,14 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,49 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,38-1,74 (m, 4H); MS (ES+): 494,4 (M+1), 516,4 (M+Na); MS (ES-): 528,5 (M+Cl).

Схема 402



Получение ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (402b) и (S)-1-(3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (402c)

Стадия 1: Получение ((2S)-1-(6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (402a)

Соединение 402a получали из 4,6-дихлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (400a) (0,2 г, 0,70 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,07 мл, 0,70 ммоль), DIPEA (0,37 мл, 2,09 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании гексаном и этилацетат/метанол (9:1) (от 0 до 80%)] ((2S)-1-(6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (402a) (0,17 г, 69% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 5,77-5,65 (m, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,55-4,40 (m, 1H), 3,99-3,48 (m, 7H), 2,57 (s, 3H), 2,46-2,23 (m, 1H), 2,18-1,41 (m, 8H). MS (ES $^+$): 352,3 и 354,3 (M+1); MS (ES $^-$): 386,3 и 388,3 (M+Cl).

Стадия 2: Получение ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (402b)

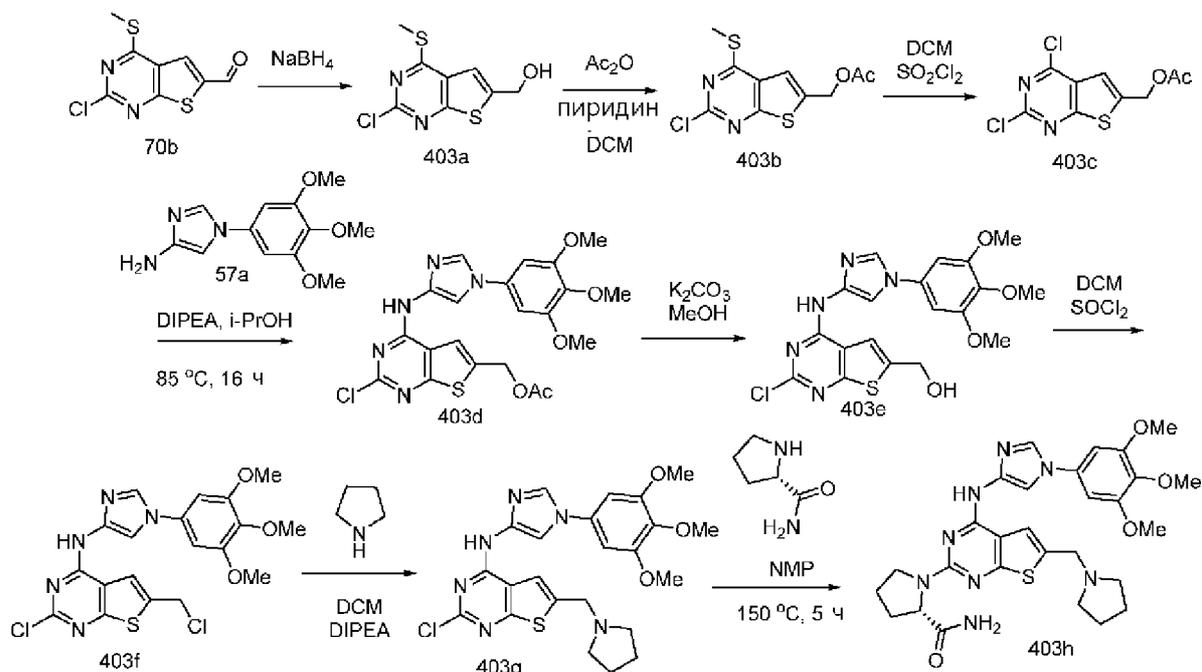
Соединение 402b получали из ((2S)-1-(6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (402a) (0,17 г, 0,47 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,12 г, 0,47 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,13 г, 0,28 ммоль), карбоната цезия (0,46 г, 1,41 ммоль), Pd $_2$ (dba) $_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (20 мл, 3:1) и с нагреванием при 110°C в течение 15 мин по методике, описанной на

стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (402b) (0,10 г, 37% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,16 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,10 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,88-5,65 (m, 1H), 4,97-4,73 (m, 1H), 4,72-4,50 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,84-3,69 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,41 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,47-2,18 (m, 1H), 2,17-1,36 (m, 8H). MS (ES+): 565,5 (M+1), 587,5 (M+Na).

Стадия 3: Получение (S)-1-(3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (402c)

К раствору ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (402b) (0,06 г, 0,11 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли хлорид водорода (3 M в MeOH) (1,06 мл, 3,19 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде и лиофилизации и получали (S)-1-(3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (402c) (0,04 г, 78% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10,59 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 4,86-4,58 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,51 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,23-1,87 (m, 4H). MS (ES+): 481,4 (M+1); MS (ES-): 515,5 (M+Cl) Чистота по данным HPLC: 96,87%.

Схема 403



Получение (S)-1-(6-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (403h)

Стадия 1: Получение (2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (403a)

К раствору 2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбальдегида (70b) (40,0 г, 163,45 ммоль) в THF (800 мл) при комнатной температуре осторожно добавляли воду (40,0 мл) и борогидрид натрия (7,4 г, 195,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и реакцию останавливали осторожно с помощью 1 н. HCl (500 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (3×600 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (500 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали (2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанол (403a) (35,0 г, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,29 (t, J=1,3 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (d, J=1,3 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (ES⁺): 247,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (403b)

При перемешивании к раствору (2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (403a) (30,0 г, 121,5 ммоль) в DCM (300,0 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (30,0 мл) и уксусный ангидрид (90,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч и реакцию останавливали с помощью 1 н. HCl (300,0 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (3×200,0 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали (2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетат (403b) (28,0 г, 80% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,58 (d, J=1,0 Гц, 1H),

5,39 (d, $J=0,9$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (ESI) 289,2 (M+1), MS (ES+): 287,1 (M-1).

Стадия 3: Получение (2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (403c)

При перемешивании к раствору (2-хлор-4-(метилтио)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (403b) (20,0 г, 69,26 ммоль) в DCM (400,0 мл) при 10°C добавляли сульфурилхлорид (56,08 г, 415,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и реакцию останавливали осторожно путем медленного добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (500,0 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью DCM (2×500,0 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали (2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетат (403c) (16,0 г, 83% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,67 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J=1,0$ Гц, 2H), 2,12 (s, 3H); MS (ES+): 277,0 (M+1).

Стадия 4: Получение (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (403d)

Соединение 403d получали из (2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (403c) (14,0 г, 50,51 ммоль) в 2-пропанол (70 мл) с использованием DIPEA (19,58 г, 151,55 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (16,0 г, 64,18 ммоль) и с нагреванием при 85°C в течение 16 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после фильтрования (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетат (403d) (9,0 г, 37%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (ES+): 488,4 (M-1).

Стадия 5: Получение (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (403e)

При перемешивании к раствору (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (403d) (9,0 г, 18,36 ммоль) в метаноле (50 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (2,4 г, 17,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток растворяли в DCM (250,0 мл) и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×300,0 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанол (403e) (5,0 г, 61% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,18 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ESI) 448,1 (M+1), MS (ES+): 446,4 (M-1).

Стадия 6: Получение 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403f)

При перемешивании к раствору (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метанола (403e) (5,0 г, 11,16 ммоль) в DCM (500 мл) и DMF (50 мл) добавляли при 0°C тионилхлорид (6,63 г, 55,80 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растирали с водой со льдом (50,0 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили и получали 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (403f) (4,5 г, 87%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 466,0 (M-1).

Стадия 7: Получение 2-хлор-6-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403g)

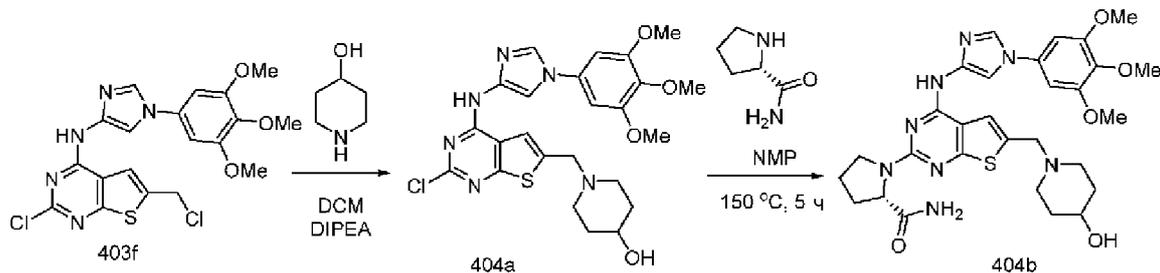
При перемешивании к раствору 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403f) (900 мг, 1,92 ммоль) в DCM (13,5 мл) при комнатной температуре добавляли пирролидина (204 мг, 2,88 ммоль), DIPEA (748 мг, 5,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную массу выливали в воду (25,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×50,0 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт. Неочищенное вещество кристаллизовали с использованием DCM и н-гексана и получали 2-хлор-6-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (403g) (400 мг, 42%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,31-8,13 (m, 1H), 7,98-7,69 (m, 1H), 6,92 (d, J=6,3 Гц, 3H), 3,88 (s, 9H), 3,76-3,61 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,23 (m, 2H); MS (ES+): 502,0 (M+1).

Стадия 8: Получение (S)-1-(6-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамида (403h)

Соединение 403h получали из 2-хлор-6-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403g) (800 мг, 1,59 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксиамида (911 мг, 7,99 ммоль), в NMP (16 мл) и с нагреванием при 150°C в течение 5 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(6-(пирролидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксиамид (403h), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 ; NMR обнаруживает поворотные изомеры) δ 11,33 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16

(s, 2H), 4,60 (m, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,11-1,83 (m, 8H); MS (ES+) 579,4 (M+1); MS (ES-) 613,4 (M+Cl).

Схема 404



Получение (S)-1-(6-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (404b)

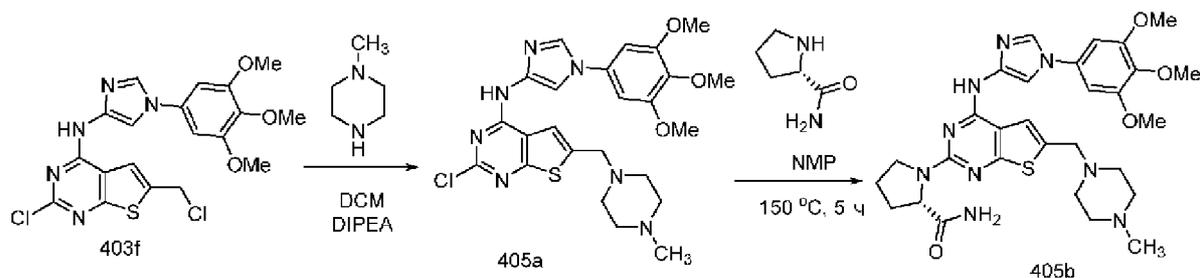
Стадия 1: Получение 1-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ола (404a)

Соединение 404a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403f) (900 мг, 1,92 ммоль) в DCM (13,5 мл) с использованием пиперидин-4-ола (292 мг, 2,89 ммоль) и DIPEA (740 мг, 5,78 ммоль) по методике, описанной на стадии 7 схемы 403. Это давало после обработки и кристаллизации с использованием DCM и н-гексана 1-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ол (404a) (900 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES+): 531,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (404b)

Соединение 404b получали из 1-((2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-4-ола (404a) (800 мг, 1,50 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (861 мг, 7,54 ммоль), в NMP (12 мл) и с нагреванием при 150 °C в течение 5 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки соединение 404b (430 мг, 47,0%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества. Свободное основание очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(6-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (404b), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆; NMR обнаруживает поворотные изомеры) δ 11,25 (s, 1H), 10,91 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,66-4,49 (m, 3H), 3,90-3,77 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 3,65-2,87 (m, 6H), 2,35-1,56 (m, 8H); MS (ES+) 609,4 (M+1); MS (ES-) 643,5 (M+Cl).

Схема 405



Получение (S)-1-(6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (405b)

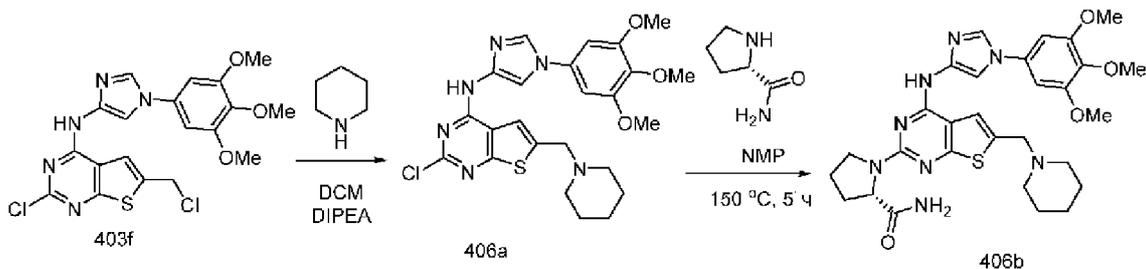
Стадия 1: Получение 2-хлор-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (405a)

Соединение 405a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403f) (1,0 г, 2,14 ммоль) в DCM (15 мл) с использованием 1-метилпиперазина (322 мг, 3,21 ммоль) и DIPEA (830 мг, 6,42 ммоль) по методике, описанной на стадии 7 схемы 403. Это давало после обработки и кристаллизации с использованием DCM и н-гексана 2-хлор-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (405a) (600 мг, 53%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES⁺): 531,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (405b)

Соединение 405b получали из 2-хлор-6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (405a) (500 мг, 0,943 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамида (538 мг, 4,71 ммоль), в NMP (10 мл) и с нагреванием при 150 °C в течение 5 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки соединение 405b (430 мг, 75%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества. Свободное основание очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(6-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (405b), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆; NMR обнаруживает поворотные изомеры) δ 11,56 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,46-4,01 (m, 4H), 3,93 (s, 6H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,50-3,04 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,38-2,16 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 3H); MS (ES⁺) 608,4 (M+1); MS (ES⁻) 642,4 (M+Cl).

Схема 406



Получение (S)-1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (406b)

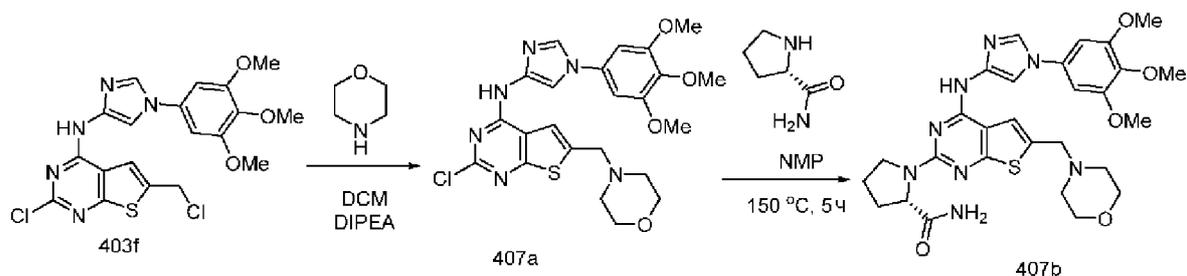
Стадия 1: Получение 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (406а)

Соединение 406а получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (403f) (0,9 г, 1,92 ммоль) в DCM (13,5 мл) с использованием 1-пиперидина (246 мг, 2,89 ммоль) и DIPEA (748 мг, 5,78 ммоль) по методике, описанной на стадии 7 схемы 403. Это давало после обработки и кристаллизации с использованием DCM и н-гексана 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (406а) (550 мг, 55%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,27-8,10 (m, 1H), 8,04-7,75 (m, 1H), 7,01-6,77 (m, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 1,47 (m, 6H); MS (ES⁺): 514,9,0 (M+1), 512,6(M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (406b)

Соединение 406b получали из 2-хлор-6-(пиперидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (406а) (550,0 мг, 1,06 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (609 мг, 5,33 ммоль), в NMP (10 мл) и с нагреванием при 150°C в течение 5 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки соединение 406b (600 мг, 95%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества. Свободное основание очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(6-(пиперидин-1-илметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (406b), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$, NMR обнаруживает поворотные изомеры) δ 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,59-4,40 (m, 3H), 3,93 (s, 6H), 3,87 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,02-2,84 (m, 4H), 2,35-2,10 (m, 1H), 2,06-1,57 (m, 8H), 1,37 (m, 1H); MS (ES⁺): 593,4 (M+1); MS (ES⁻): 627,5 (M+Cl).

Схема 407



Получение (S)-1-(6-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (407b)

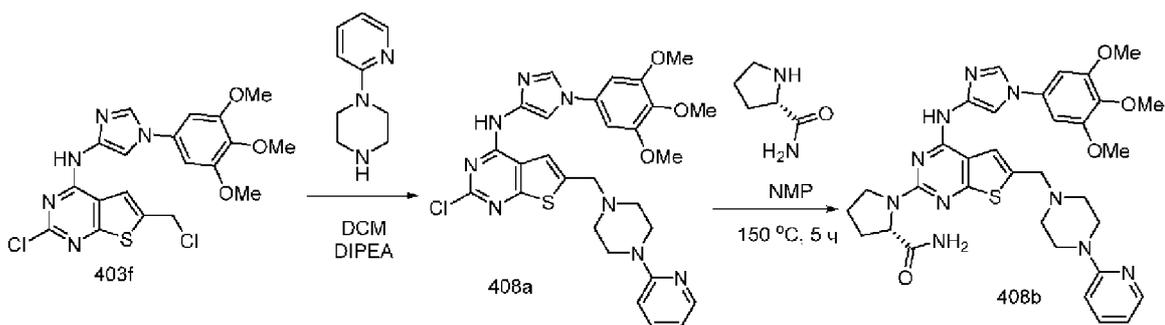
Стадия 1: Получение 2-хлор-6-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (407a)

Соединение 407a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403f) (1,5 г, 3,21 ммоль) в DCM (30 мл) с использованием морфолина (420 мг, 4,82 ммоль) и DIPEA (1,24 г, 9,63 ммоль) по методике, описанной на стадии 7 схемы 403. Это давало после обработки и кристаллизации с использованием DCM и н-гексана 2-хлор-6-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (407a) (1,5 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (t, $J=4,5$ Гц, 4H), 2,47 (s, 4H); MS (ES $^+$): 518,8 (M+1), 516,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (407b)

Соединение 407b получали из 2-хлор-6-(морфолинометил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (407a) (1,0 г, 1,93 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (1,1 г, 9,67 ммоль), в NMP (10 мл) и с нагреванием при 150 °C в течение 5 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки соединение 407b (800 мг, 70%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества. Свободное основание очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(6-(морфолинометил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (407b), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 /D $_2$ O; NMR обнаруживает поворотные изомеры) δ 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,68-4,53 (m, 3H), 4,08-3,94 (m, 6H), 3,92 (s, 6H), 3,88-3,82 (m, 3H), 3,45-3,00 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 3H); MS (ES $^+$): 595,4 (M+1), 617,4 (M+Na); MS (ES $^-$): 629,4 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 93,75%.

Схема 408



Получение (S)-1-(6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (408b)

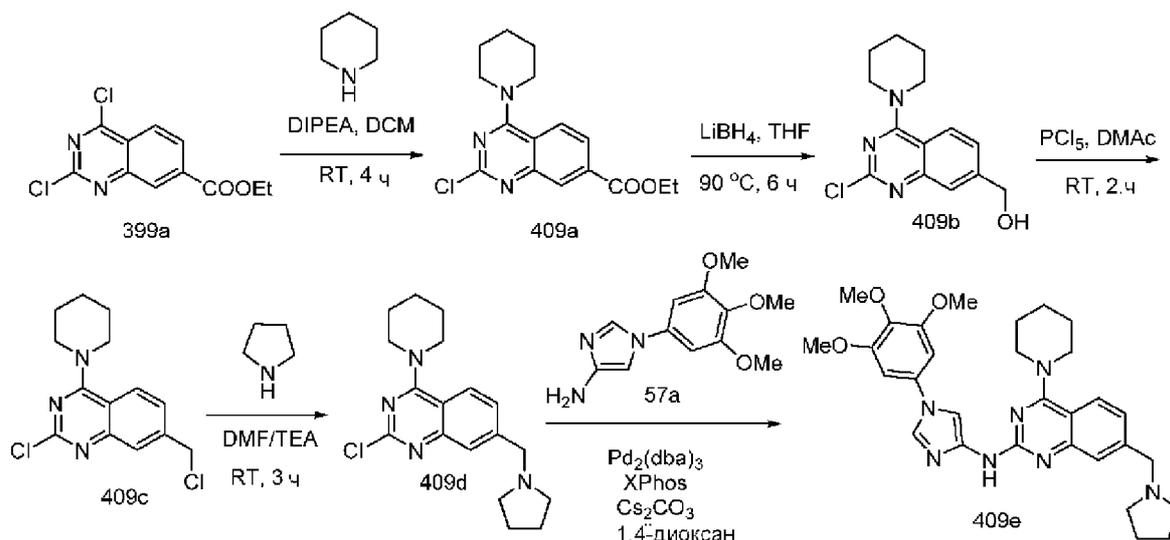
Стадия 1: Получение 2-хлор-6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (408a)

Соединение 408a получали из 2-хлор-6-(хлорметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (403f) (800 мг, 1,71 ммоль) в DCM (12 мл) с использованием 1-(пиридин-2-ил)пиперазина (420 мг, 2,57 ммоль) и DIPEA (0,665 г, 5,14 ммоль) по методике, описанной на стадии 7 схемы 403. Это давало после обработки и кристаллизации с использованием DCM и н-гексана 2-хлор-6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (408a) (800 мг, 79%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES⁺): 593,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-1-(6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (408b)

Соединение 408b получали из 2-хлор-6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (408a) (0,8 г, 1,34 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамида (0,769 г, 6,74 ммоль), в NMP (20 мл) и с нагреванием при 150 °C в течение 5 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки соединение 408b (400 мг, 44%), свободное основание в виде почти белого твердого вещества. Свободное основание очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-1-(6-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (408b), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆/D₂O) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (dd, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (ddd, J=8,9, 7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,23-7,04 (m, 2H), 7,01-6,87 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=7,1, 5,0 Гц, 1H), 4,55-4,33 (m, 1H), 4,02-3,76 (m, 6H), 3,67 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,45-3,34 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 1,93 (m, 3H); MS (ES⁺): 671,5 (M+1), 693,4 (M+Na); Чистота по данным HPLC: 97,69%.

Схема 409



Получение 4-(пиперидин-1-ил)-7-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (409e)

Стадия 1: Получение этил-2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)хиназолин-7-карбоксилата (409a)

Соединение 409a получали из этил-2,4-дихлорхиназолин-7-карбоксилата (399a) (8,0 г, 29,5 ммоль) в DCM (80 мл) с использованием DIPEA (48,0 мл), пиперидина (3,01 г, 35,41 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки этил-2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)хиназолин-7-карбоксилат (409a) (8,0 г, 85%) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,92 (dt, $J=8,7$, 1,3 Гц, 1H), 4,39 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,82 (s, 4H), 1,73 (s, 6H), 1,42-1,30 (m, 3H); MS (ES $^+$): 320,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)метанола (409b)

Соединение 409b получали из этил-2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)хиназолин-7-карбоксилата (409a) (8,0 г, 25,15 ммоль) в THF (400 мл) с использованием LiBH_4 (1,369 г, 62,85 ммоль) путем нагревания при 90°C в течение 6 ч по методике, описанной на стадии 2 схемы 399. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне (0%-10%)] (2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)метанол (409b) (6,0 г, 86% выход) в виде почти белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,34 (s, 4H), 1,71 (s, 6H); MS (ES $^+$): 278,0 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-7-(хлорметил)-4-(пиперидин-1-ил)хиназолина (409c)

Соединение 409c получали из (2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)хиназолин-7-ил)метанола (409b) (6,1 г, 22,1 ммоль) в N, N'-диметилацетамиде (DMAc) (122 мл) с использованием пентахлорид фосфора (6,90 г, 33,14 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 399. Это давало после обработки 2-хлор-7-(хлорметил)-4-(пиперидин-1-ил)хиназолин (409c), который

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

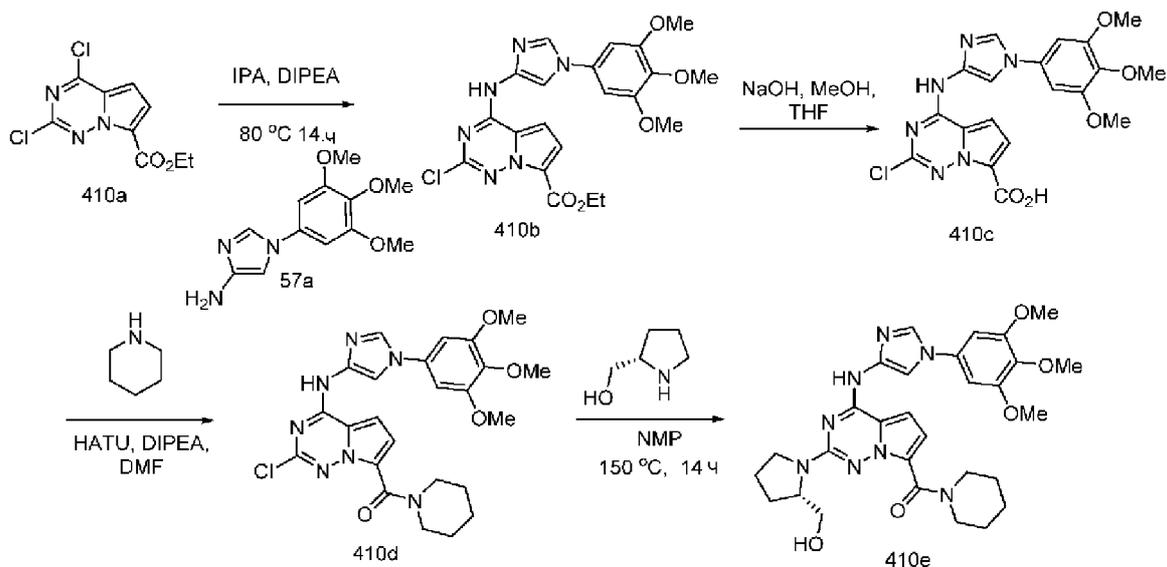
Стадия 4: Получение 2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)-7-(пирролидин-1-илметил)хиназолина (409d)

Соединение 409d получали из 2-хлор-7-(хлорметил)-4-(пиперидин-1-ил)хиназолина (409c) 3,25 г, 11,01 ммоль) в DMF (48,75 мл) с использованием TEA (19,5 мл) и пирролидина (1,175 г, 16,52 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 399. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью MeOH в DCM (от 0% до 10%)] 2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)-7-(пирролидин-1-илметил)хиназолин (409d) (2,4 г, 66,11%) в виде светло-коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,47 (s, 4H), 1,71 (s, 10H); MS (ES+): 330,8 (M+1).

Стадия 5: Получение 4-(пиперидин-1-ил)-7-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (409e)

Соединение 409e получали из 2-хлор-4-(пиперидин-1-ил)-7-(пирролидин-1-илметил)хиназолина (409d) (1,5 г, 4,53 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (1,35 г, 5,43 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,9725 г, 2,03 ммоль), карбоната цезия (4,43 г, 13,59 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,623 г, 0,68 ммоль) в 1,4-диоксане (11,5 мл) и с нагреванием при 85°C в течение 16 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью MeOH в DCM (от 0% до 10%)] соединение 409e (330 мг, 13,38%), свободное основание в виде коричневого твердого вещества. Его повторно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизировали и получали 4-(пиперидин-1-ил)-7-(пирролидин-1-илметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (409e), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,53 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,16-3,97 (m, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,17-2,91 (m, 3H), 2,14-1,39 (m, 10H); MS (ES+): 544,5 (M+1), MS (ES-): 578,6 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,35%.

Схема 410



Получение (S)-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(пиперидин-1-ил)метанона (410e)

Стадия 1: Получение этил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксилата (410b)

Соединение 410b получали по методике, представленной на схеме 1, из этил-2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксилата (410a) (1,0 г, 3,86 ммоль; CAS# 1363381-75-2) в 2-пропаноле (20 мл) с использованием DIPEA (1,2 г, 9,65 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (1,4 г, 5,79 ммоль). Это давало после обработки и фильтрования этил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксилат (410b) (1,6 г, 89%) в виде почти белого твердого вещества.

Стадия 2: Получение 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновой кислоты (410c)

К раствору этил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксилата (410b) (1,2 г, 2,54 ммоль) в MeOH (12,0 мл) THF (12,0 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaOH (2,03 г, 50,83 ммоль) в воде (12,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 65°C, охлаждали до комнатной температуры и выливали в 1 н. водный раствор HCl (15,0 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием сушили в вакууме и получали 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновую кислоту (410c) (0,9 г, 79,78%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H).

Стадия 3: Получение (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (410d)

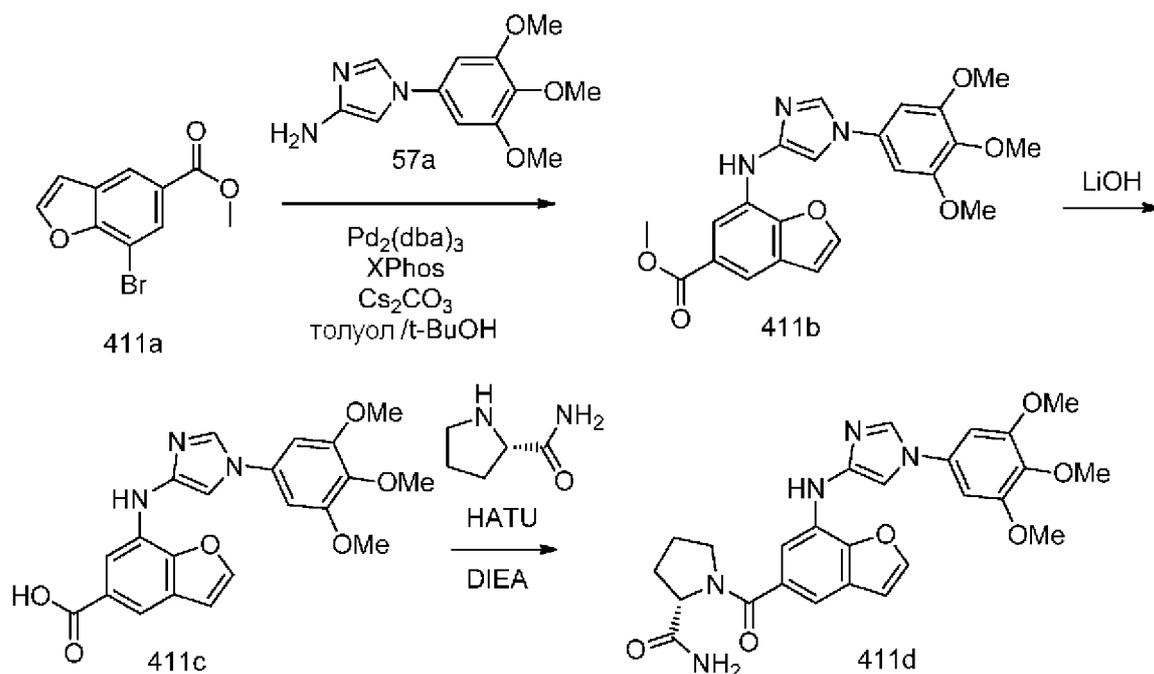
При перемешивании к раствору 2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоновой кислоты (410с) (0,9 г, 2,02 ммоль) в DMF (9,0 мл) при комнатной температуре добавляли пиперидин (0,340 г, 4,04 ммоль), HATU (1,1 г, 3,03 ммоль), DIPEA (0,65 г, 5,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (10,0 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме и получали (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (410d) (0,8 г, 77%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,22 (s, 1H), 8,00-7,87 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 1,61 (m, 6H).

Стадия 4: Получение (S)-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (410e)

Соединение 410e получали из (2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (410d) (0,8 г, 1,56 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (1,18 г, 11,66 ммоль) в NMP (10 мл), путем нагревания при 150°C в течение 14 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании с помощью (0-10%) MeOH в DCM] (S)-(2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (410e) (0,13 г, 14,4%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,26 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,87 (t, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,32-4,13 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,49 (m, 8H), 2,12-1,78 (m, 4H), 1,77-1,39 (m, 6H); MS (ES $^+$): 577,4 (M+1); Чистота по данным HPLC: 97,75%.

Схема 411



Получение (S)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (411d)

Стадия 1: Получение метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоксилата (411b)

Соединение 411b получали из метил-7-бромбензофуран-5-карбоксилата (411a) (1 г, 3,92 ммоль, CAS# 286836-79-1), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (0,98 г, 3,92 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,75 г, 1,57 ммоль), карбоната цезия (2,55 г, 7,84 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,72 г, 0,78 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (25 мл, отношение: 5:2) и с нагреванием при 90°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-100%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% TFA) в диапазоне 0-100%] метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоксилат (411b) (230 мг, 13% выход), соль с TFA в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66-8,53 (m, 2H), 8,12 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,61 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,07 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -74,12; MS (ES+): 424,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоновой кислоты (411c)

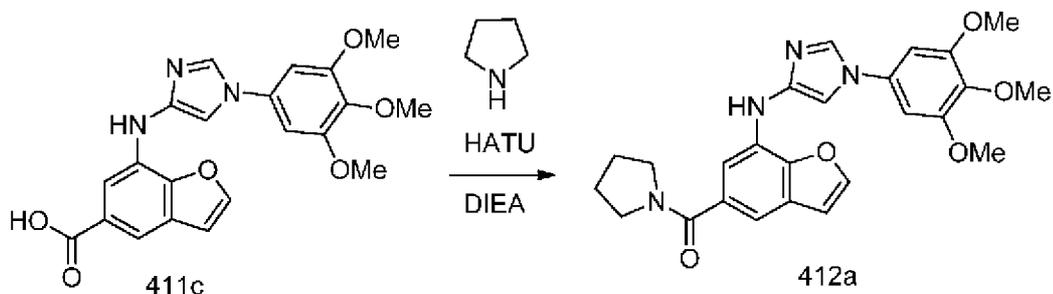
К раствору метил-7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоксилата (411b) (180 мг, 0,43 ммоль) в смеси MeOH/THF (6 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (23 мг, 0,55 ммоль) в воде (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подкисляли до pH~4 и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и после сушки получали 7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоновую кислоту (411c) (80 мг, 46% выход) в виде коричневого твердого вещества, 40 мг этого соединения 411c дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали 7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоновую кислоту (411c) (20 мг), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,86 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,28 (s, 1H), 8,95 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,13 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,10 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,71 (s, 3H); MS (ES+): 410,1 (M+1); (ES-) 408,2 (M-1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (411d)

Соединение 411d получали из 7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

ил)амино)бензофуран-5-карбоновой кислоты (411с) (30 мг, 0,073 ммоль) с использованием L-пролинамида (10,04 мг, 0,088 ммоль) HATU (33,4 мг, 0,088 ммоль), DIEA (0,038 мл, 0,22 ммоль) в DMF (6 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 410. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM от 0 до 80%] с последующей очисткой с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид (411d) (5 мг, 13% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,85 и 9,52 (2s, 1H), 10,56 и 9,06 (2s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,22 и 8,11 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,52-7,33 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 7,07-6,86 (m, 3H), 4,42-4,29 (m, 1H), 3,88 и 3,79 (2s, 6H), 3,70 и 3,67 (2s, 3H), 3,63-3,44 (m, 2H), 2,26-2,04 (m, 1H), 1,91-1,69 (m, 3H); MS (ES⁺) 506,2 (M+1); (ES⁻) 504,3 (M-1).

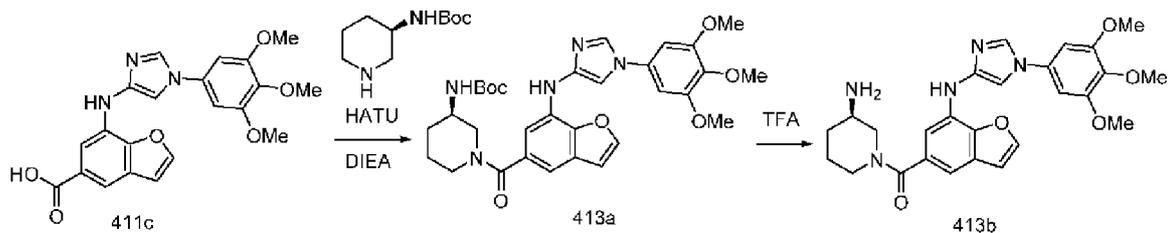
Схема 412



Получение пирролидин-1-ил(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-ил)метанона (412a)

Соединение 412a получали из 7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоновой кислоты (411с) (100 мг, 0,24 ммоль) с использованием пирролидина (20,85 мг, 0,29 ммоль), HATU (111 мг, 0,29 ммоль), DIEA (0,13 мл, 0,73 ммоль) в DMF (6 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 410. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM от 0 до 80%] с последующей очисткой с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] пирролидин-1-ил(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-ил)метанон (412a) (52 мг, 46% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,87 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,10 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,33 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 3H), 7,01 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,47-3,40 (m, 4H), 1,92-1,72 (m, 4H); MS (ES⁺): 463,2 (M+1).

Схема 413



Получение (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-ил)метанона (413b)

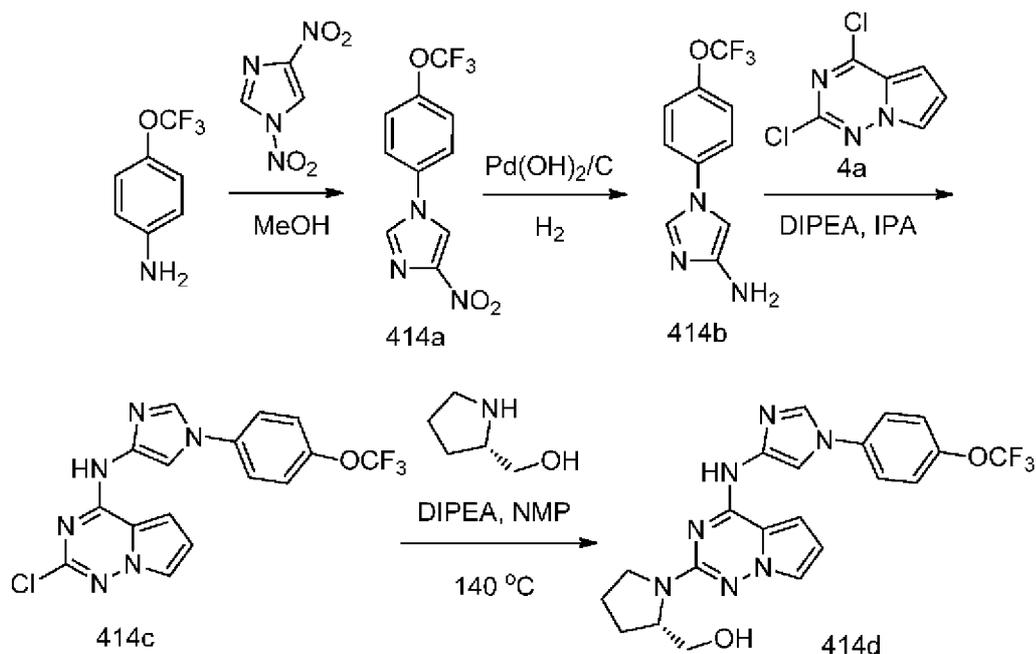
Стадия 1: Получение (R)-трет-бутил-(1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (413a)

Соединение 413a получали из 7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбоновой кислоты (411c) (150 мг, 0,37 ммоль) с использованием (R)-трет-бутилпиперидин-3-илкарбамата (73,4 мг, 0,37 ммоль), HATU (167 мг, 0,44 ммоль), DIEA (0,19 мл, 1,10 ммоль) в DMF (6 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 410. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM от 0 до 30%], затем [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 100%] (R)-трет-бутил-(1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (413a) (142 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 592,3 (M+1); (ES⁻): 590,5 (M-1).

Стадия 2, получение (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-ил)метанона (413b)

К раствору (R)-трет-бутил-(1-(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (413a) (140 мг, 0,24 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (0,37 мл, 4,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(7-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)бензофуран-5-ил)метанон (413b) (50 мг, 43,0% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,20 (s, 3H, способный обмениваться с D₂O), 8,10 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,19 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,01 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,36-4,16 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,25-2,98 (m, 4H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,65-1,40 (m, 2H); MS (ES⁺): 492,2 (M+1).

Схема 414



Получение (S)-(1-(4-((1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (414d)

Стадия 1: Получение 4-нитро-1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазола (414a)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (3,57 г, 22,58 ммоль) с 4-(трифторметокси)анилином (4 г, 22,58 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 4-нитро-1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол (414a) (3,5 г, 57% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,05 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H); MS (ES+): 274,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (414b)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-нитро-1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазола (414a) (4,1 г, 15,01 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (1,05 г, 1,50 ммоль, описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амин (414b) (2,2 г, 60% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; MS (ES+): 244,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (414c)

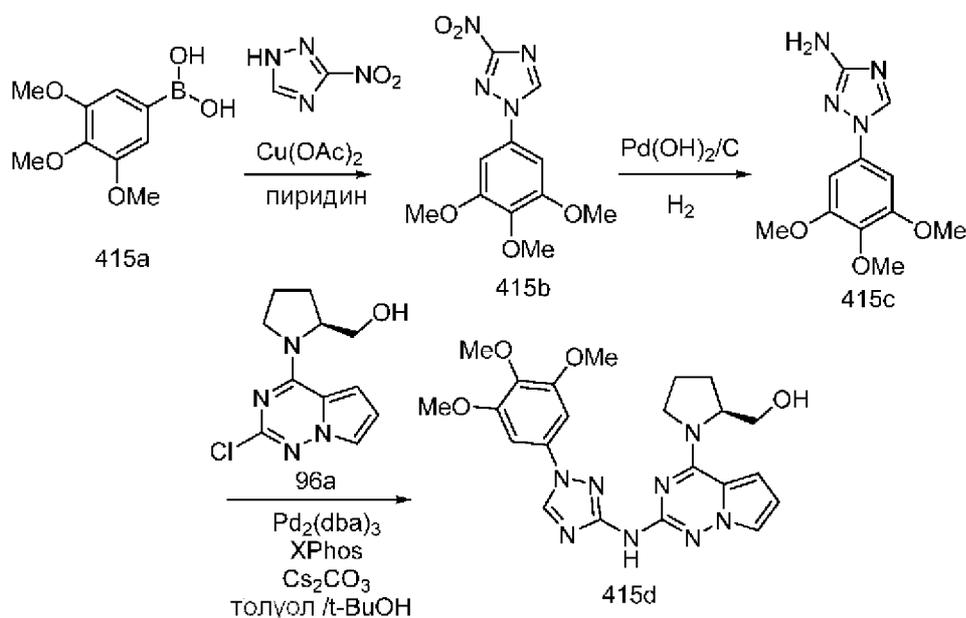
Соединение 414c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (0,93 г, 4,93 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (2,59 мл, 14,80 ммоль), 1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (414b) (1,2 г, 4,93 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (414c) (720 мг, 37% выход) в виде

желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,32-8,25 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,76-6,67 (m, 1H); MS (ES+): 395,1 (M+1); (ES-): 393,2 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (414d)

Соединение 414d получали из 2-хлор-N-(1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (414c) (500 мг, 1,27 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола 384 мг, 3,80 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,66 мл, 3,80 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение ночи по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексане в диапазоне 0-70%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (414d) (110 мг, 19% выход), соль с TFA в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,61 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,55 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=4,4, 1,6$ Гц, 1H), 6,49-6,40 (m, 1H), 5,36 (bs, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,75 (dd, $J=10,0, 3,6$ Гц, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,43-3,28 (m, 2H), 2,13-1,79 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -56,94; MS (ES+): 460,2 (M+1); (ES-): 458,3 (M-1).

Схема 415



Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (415d)

Стадия 1: Получение 3-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазола (415b)

К раствору 3-нитро-1H-1,2,4-триазола (500 мг, 4,38 ммоль; CAS#: 24807-55-4) в

DCM (50 мл) добавляли ацетат меди(II) (1194 мг, 6,58 ммоль), 3,4,5-триметоксифенилбороновую кислоту (415a) (1859 мг, 8,77 ммоль; CAS#: 182163-96-8) и пиридин (0,71 мл, 8,77 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи на воздухе и концентрировали в вакууме досуха. Остаток переносили в EtOAc и фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-50%] и получали 3-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазол (415b) (560 мг, 46% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 281,1 (M+1).

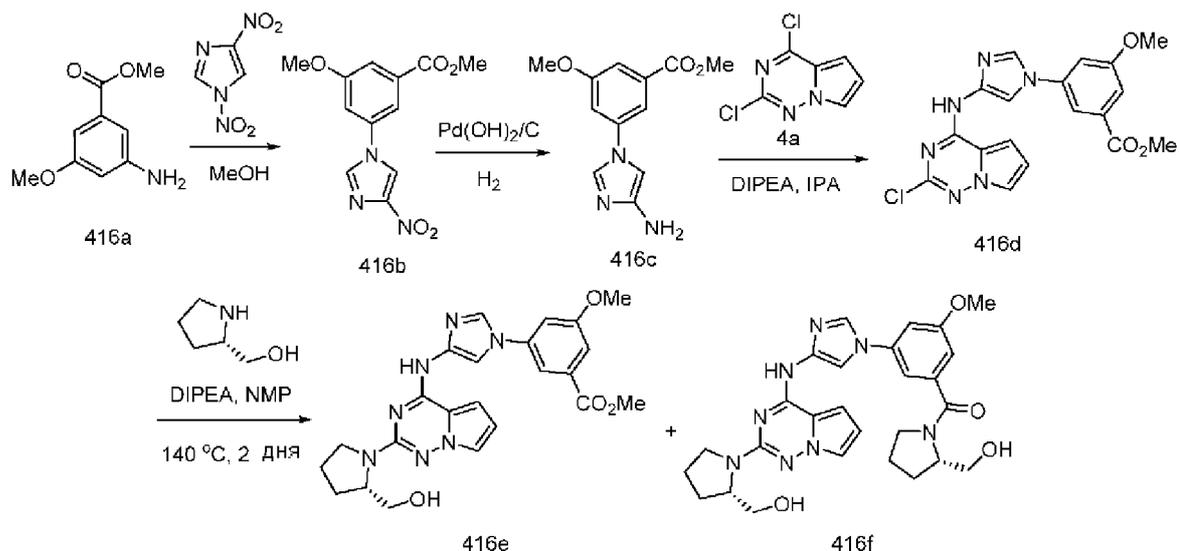
Стадия 2: Получение 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин (415c)

Раствор 3-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазола (415b) (200 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (120 мл) гидрировали с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (50,1 мг, 0,071 ммоль) в течение 6 ч при атмосферном давлении. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали и получали 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин (415c) (165 мг, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,66 (s, 3H); MS (ES⁺): 251,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (415d)

Соединение 415d получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (160 мг, 0,63 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин (415c) (158 мг, 0,63 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 121 мг, 0,25 ммоль), карбоната цезия (516 мг, 1,58 ммоль), Pd₂(dba)₃ (116 мг, 0,13 ммоль) в смеси толуол/t-BuOH (10 мл, отношение: 5:2) и с нагреванием при 110°C в течение ночи по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%] (S)-(1-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (415d), свободное основание в виде почти белого твердого вещества; 68 мг переносили в n-гексан и перемешивали с 1% HCl в течение 1 ч, затем избыток HCl удаляли, остаток переносили в смесь вода/CH₃CN и лиофилизировали и получали соединение 415d, соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,19 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,93 (d, J=4,1 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,03-4,00 (m, 4H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,66-3,54 (m, 1H), 2,23-1,85 (m, 4H); MS (ES⁺) 467,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 97,34%.

Схема 416



Получение (S)-метил-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоата (416e) и ((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(3-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксифенил)метанона (416f)

Стадия 1: Получение метил-3-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензоата (416b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (4,36 г, 27,6 ммоль) с метил-3-амино-5-метоксибензоатом (416a) (5 г, 27,6 ммоль; CAS# 217314-47-1) в MeOH (50 мл), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования метил-3-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензоат (416b) (6,75 г, 88% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,14 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=2,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=2,4, 1,3$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Стадия 2: Получение метил-3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоата (416c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу метил-3-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензоата (416b) (6,74 г, 24,31 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (1,707 г, 2,431 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало метил-3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоат (416c) (5,6 г, 93% выход) в виде светло-желтого полужидкого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,40 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,72 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Стадия 3: Получение метил-3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоата (416d)

Соединение 416d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (1,37 г,

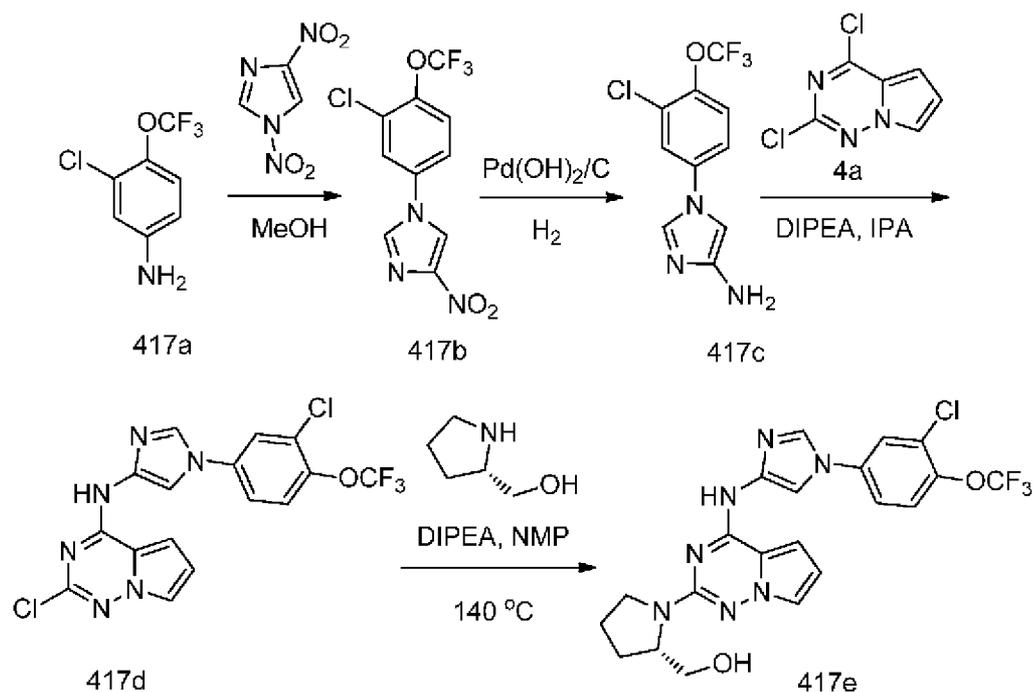
7,28 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (3,81 мл, 21,84 ммоль), метил-3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоата (416с) (1,8 г, 7,28 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования метил-3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоат (416d) (1,5 г, 52% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,37 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=2,0, 1,3$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=2,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=2,3$ Гц, 6H); MS (ES+): 399,1 (M+1); MS (ES-): 397,2 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-метил-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоата (416e) и ((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(3-(4-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксифенил)метанона (416f)

Соединения 416e и 416f получали из метил-3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоата (416d) (1 г, 2,51 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,76 г, 7,52 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,31 мл, 7,52 ммоль) в NMP (15 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 2 дней по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-метил-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоат (416e) (65 мг, 6% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества и ((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(3-(4-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксифенил)метанон (416f) (125 мг, 9% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества;

Данные для соединения 416e: $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,57 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (dd, $J=10,1, 3,7$ Гц, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,10-1,82 (m, 4H); MS (ES+): 464,4 (M+1); (ES-): 462,4 (M-1); Данные для соединения 416f: $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,69 (s, 1H), 8,04 (d, $J=1,6$ Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,09-6,96 (m, 1H), 6,51-6,38 (m, 1H), 4,23-4,06 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (dd, $J=10,0, 3,7$ Гц, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,40-3,02 (m, 3H), 2,04-1,67 (m, 8H); MS (ES+): 533,5 (M+1); (ES-): 531,5 (M-1).

Схема 417



Получение (S)-(1-(4-((1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (417e)

Стадия 1: Получение 1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазола (417b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (3,74 г, 23,63 ммоль) с 3-хлор-4-(трифторметокси)анилином (417a) (5 г, 23,63 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазол (417b) (6 г, 83% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -57,12; MS (ES⁺): 308,0 (M+1); (ES⁻): 342,1 (M+Cl).

Стадия 2: Получение 1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (417c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазола (417b) (6 г, 19,51 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (1,370 г, 1,951 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амин (417c) (4,1 г, 76% выход) в виде темно-зеленого масла; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08-7,92 (m, 2H), 7,75-7,57 (m, 2H), 6,75 (t, J=1,9 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H); MS (ES⁺): 278,1 и 279,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (417d)

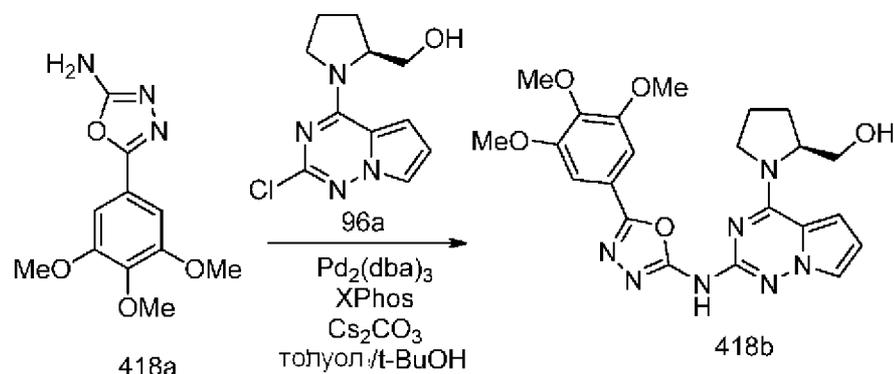
Соединение 417d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (1,17 г,

6,23 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (3,26 мл, 18,69 ммоль), 1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (417с) (1,73 г, 6,23 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (417d) (2,1 г, 79% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 429,0 и 430,1 (M+1); (ES⁻): 427,1 и 428,1 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (417е)

Соединение 417е получали из 2-хлор-N-(1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (417d) (500 мг, 1,17 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (354 мг, 3,50 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,61 мл, 3,50 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 2 дней по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (417е) (42 мг, 7% выход), соль с HCl в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,40 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,15 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,45-6,36 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,79 (dd, J=9,9, 3,4 Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,34 (t, J=9,5 Гц, 2H), 2,13-1,81 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -57,10; MS (ES⁺): 494,3 (M+1); (ES⁻): 492,3 (M-1).

Схема 418

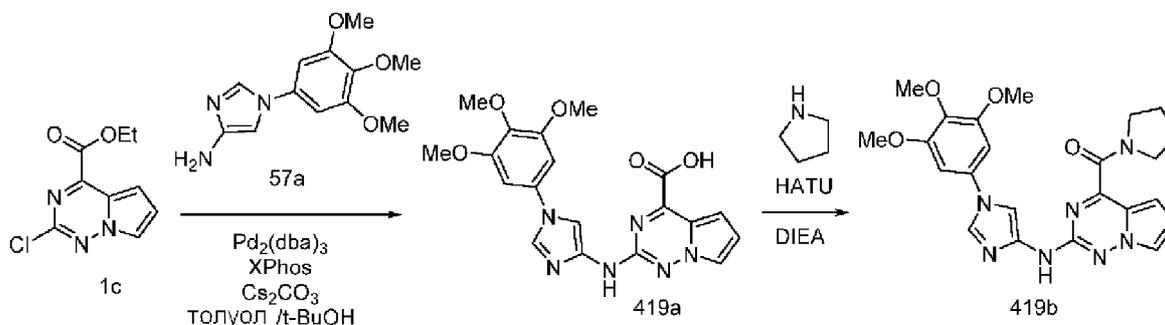


Получение (S)-(1-(2-((5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (418b)

Соединение 418b получали из (S)-(1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96а) (200 мг, 0,79 ммоль), 5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (418а) (199 мг, 0,79 ммоль; CAS# 1673-43-4), дициклогексил(2',4',6'-

триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 151 мг, 0,32 ммоль), карбоната цезия (645 мг, 1,98 ммоль), Pd₂(dba)₃ (145 мг, 0,16 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (12 мл, отношение: 5:1) и с нагреванием при 110°C в течение ночи по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(2-((5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (418b) (133 мг, 36% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,03-6,94 (m, 1H), 6,67-6,59 (m, 1H), 4,58-4,45 (m, 1H), 4,09-3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,82-3,65 (m, 5H), 3,64-3,39 (m, 1H), 2,25-1,89 (m, 4H); MS (ES⁺): 468,3 (M+1); (ES⁻): 466,3 (M-1).

Схема 419



Получение пирролидин-1-ил(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метанона (419b)

Стадия 1: Получение 2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (419a)

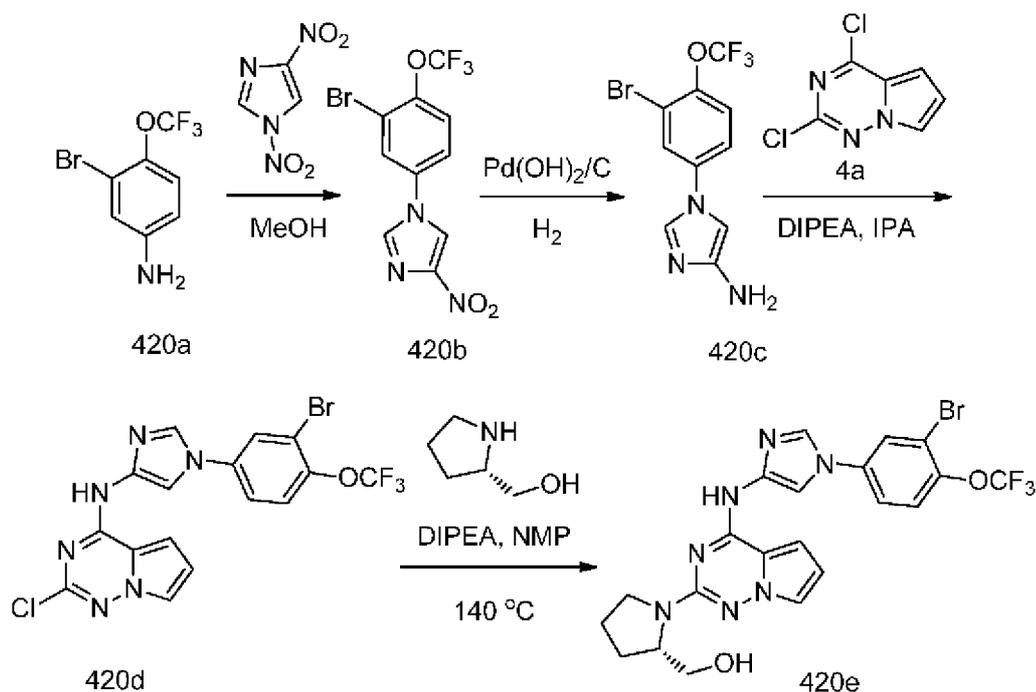
Соединение 419a получали из этил-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1c) (2 г, 8,86 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (2,209 г, 8,86 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 1,27 г, 2,66 ммоль), карбоната цезия (7,22 г, 22,16 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,812 г, 0,886 ммоль) в смеси толуол/*t*-BuOH (10 мл, отношение: 5:1) и с нагреванием при 110°C в течение ночи по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (40 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-40%] 2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (419a) (1,6 г, 44% выход) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES⁺): 411,1 (M+1); (ES⁻): 409,1 (M-1).

Стадия 2: Получение пирролидин-1-ил(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метанона (419b)

Соединение 419b получали из 2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (419a) (350 мг, 0,85 ммоль)

с использованием пирролидина (72,8 мг, 1,02 ммоль), НАТУ (389 мг, 1,02 ммоль), DIEA (0,45 мл, 2,56 ммоль) в DMF (6 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 410. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM от 0 до 80%] с последующей очисткой с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] пирролидин-1-ил(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метанон (419b) (42 мг, 11% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,89 (s, 1H), 8,07 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,92-6,80 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 4H), 1,97-1,80 (m, 4H); MS (ES+) 464,0 (M+1).

Схема 420



Получение (S)-1-(4-((1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (420e)

Стадия 1: Получение 1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазола (420b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (3,09 г, 19,53 ммоль) с 3-бром-4-(трифторметокси)анилин (420a) (5 г, 19,53 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазол (420b) (4,2 г) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 352,0 и 353,0 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (420c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазола (420b) (1,6 г, 4,54 ммоль) в MeOH (120

мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (0,319 г, 0,454 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-100%] 1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амин (420с) (880 мг, 60% выход) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES⁺): 323,9 и 324,9 (M+1).

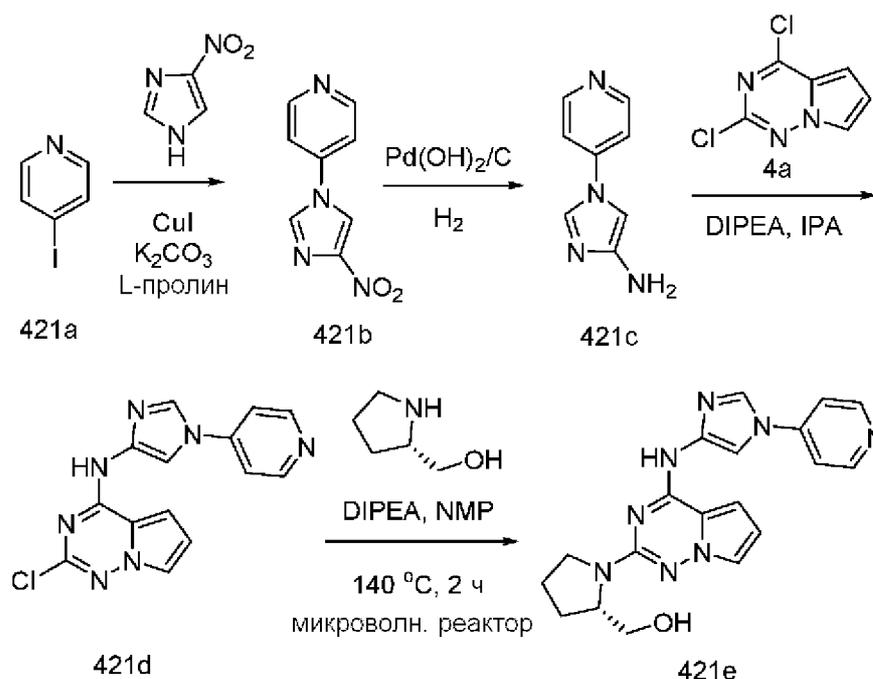
Стадия 3: Получение N-(1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (420d)

Соединение 420d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (350 мг, 1,86 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (0,98 мл, 5,59 ммоль), 1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (420с) (600 мг, 1,86 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования N-(1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (420d) (465 мг, 53% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,35 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,40 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -56,80; MS (ES⁺) 472,8 и 473,8 (M+1); MS (ES⁻) 470,7 и 471,8 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (420e)

Соединение 420e получали из N-(1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (420d) (315 мг, 0,67 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (202 мг, 1,20 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,35 мл, 1,20 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 3 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] (S)-(1-(4-((1-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (420e) (58 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,36 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,15 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,43-6,36 (m, 1H), 4,98 (t, J=5,1 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,11-1,78 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -56,77; MS (ES⁺): 539,8 и 540,8 (M+1); (ES⁻): 536,8 и 537,8 (M-1).

Схема 421



Получение (S)-(1-(4-((1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (421e)

Стадия 1: Получение 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридина (421b)

Смесь 4-йодпиридина (421a) (7,6 г, 37,1 ммоль), L-пролина (1,71 г, 14,83 ммоль), йодид меди(I) (1,412 г, 7,41 ммоль), 4-нитро-1H-имидазола (8,38 г, 74,1 ммоль) и K_2CO_3 (10,25 г, 74,1 ммоль) дегазировали по методике вакуумирование/заполнение с помощью Ar (2×). В дегазированную смесь добавляли DMSO (10 мл). Реакционную смесь повторно дегазировали, герметизировали и нагревали при 95°C в течение 2 дней, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×). Объединенные экстракты промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-100%] и получали 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридин (421b) (550 мг, 8% выход) в виде желтого твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,7 Гц, 1H); MS (ES⁺): 191,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (421c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридина (421b) (550 мг, 2,89 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (203 мг, 0,289 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-100%] 1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (421c) (50 мг, 11% выход) в виде желтого твердого вещества.

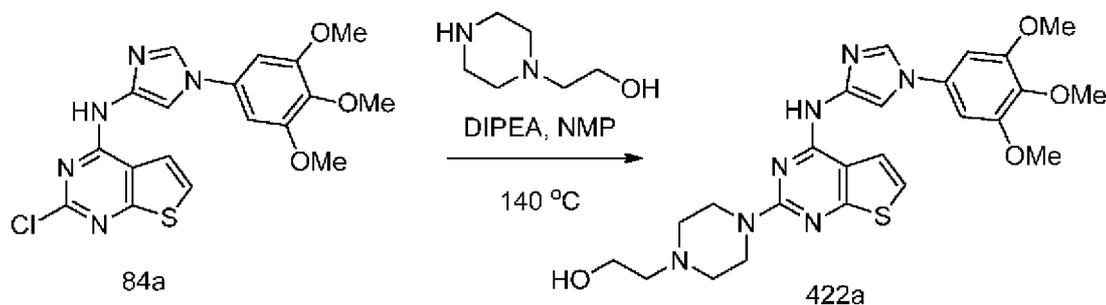
Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (421d)

Соединение 421d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (470 мг, 2,50 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,31 мл, 7,49 ммоль), 1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (421c) (400 мг, 2,50 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (421d) (78 мг, 10% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 311,9 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (421e)

Соединение 421e получали из 2-хлор-N-(1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (421d) (50 мг, 0,160 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (49 мг, 0,48 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,084 мл, 0,48 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (421e) (6,5 мг, 11% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,94 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,18 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 4,73-4,50 (m, 2H), 4,31-4,18 (m, 2H), 3,81 (dd, J=9,8, 3,4 Гц, 1H), 3,49 (dt, J=7,1, 3,7 Гц, 1H), 3,36 (t, J=9,5 Гц, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 3H); MS (ES⁺): 377,1 (M+1); (ES⁻): 375,0 (M-1); Чистота по данным HPLC: 95,24%.

Схема 422

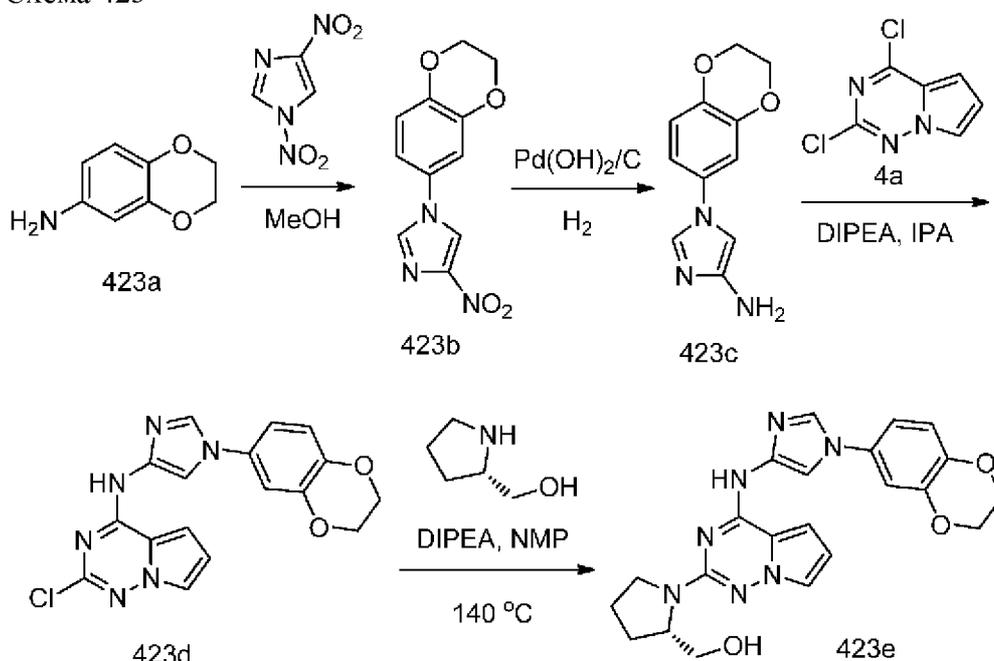


Получение 2-(4-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанола (422a)

Соединение 422a получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (84a) (400 мг, 0,96 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этанола (150 мг, 1,15 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,33 мл, 1,91

ммоля) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 2 ч по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] 2-(4-(4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанол (422a) (250 мг, 51% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 11,04 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,19 (s, 1H), 8,12 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,72 (s, 2H, способный обмениваться с D₂O), 4,69 (d, J=14,0 Гц, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,48 (m, 4H), 3,28-3,08 (m, 4H); MS (ES+): 512,2 (M+1); (ES-): 510,2 (M-1).

Схема 423



Получение (S)-1-(4-((1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (423e)

Стадия 1: Получение 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-нитро-1H-имидазола (423b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,091 г, 13,23 ммоля) с 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-амином (423a) (2 г, 13,23 ммоля), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-нитро-1H-имидазол (423b) (3 г, 92% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H); MS (ES+): 248,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-

амина (423с)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-4-нитро-1H-имидазола (423b) (1,75 г, 7,08 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (0,497 г, 0,708 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-амин (423с) (1,2 г, 78% выход) в виде светло-желтого полужидкого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,70 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=2,5, 0,5$ Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,91 (dd, $J=8,6, 0,5$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,34 (s, 2H, способный обмениваться с D_2O), 4,28-4,24 (m, 4H); MS (ES+): 218,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амина (423d)

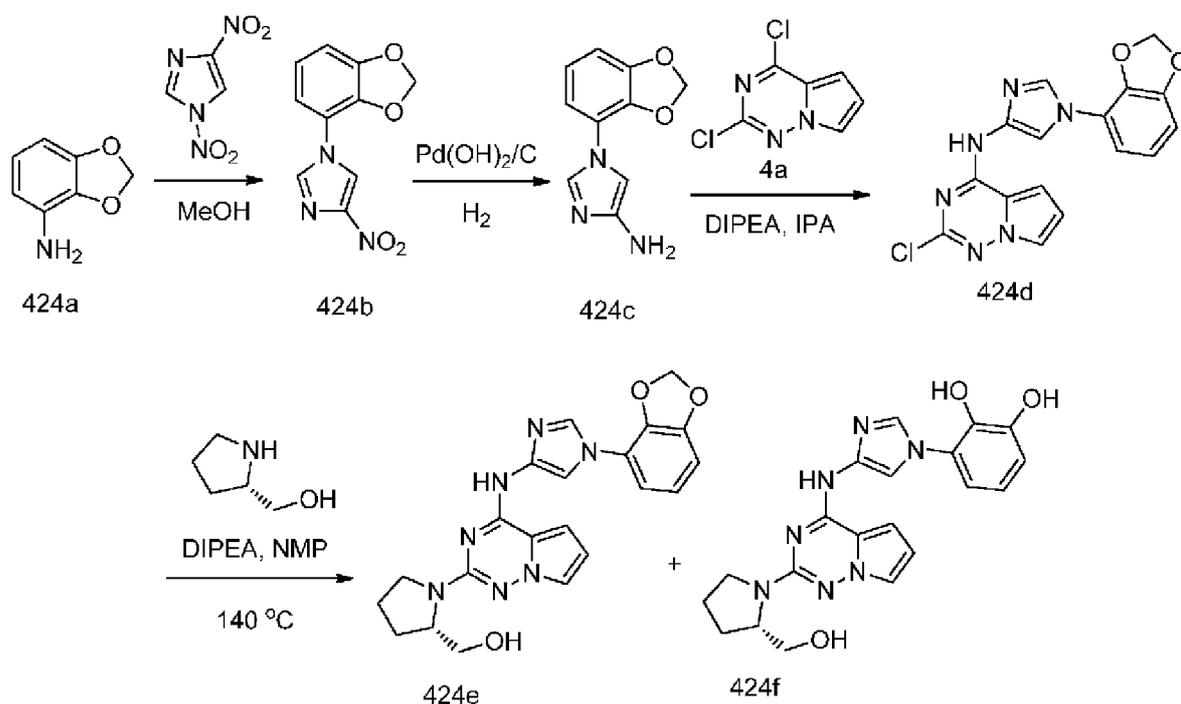
Соединение 423d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина (4a) (606 мг, 3,22 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (1,69 мл, 9,67 ммоль), 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-амина (423с) (700 мг, 3,22 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (423d) (520 мг, 44% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,11 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,20 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,71 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 4,35-4,24 (m, 4H); MS (ES+): 369,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (423е)

Соединение 423е получали из 2-хлор-N-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амина (423d) (400 мг, 1,09 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (329 мг, 3,25 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,57 мл, 3,25 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] (S)-(1-(4-((1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (423е) (100 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,73 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 6,35-6,03 (m, 2H, способный обмениваться с D_2O), 4,31 (s, 4H), 4,12 (dt, $J=8,8, 3,7$ Гц, 1H), 3,67 (dd, $J=10,1, 3,8$ Гц, 1H), 3,46 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,35 (dd, $J=10,1, 8,1$ Гц, 2H), 2,09-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 434,0

(M+1); (ES-): 432,0 (M-1).

Схема 424



Получение (S)-1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (424e) и (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензол-1,2-диола (424f)

Стадия 1: Получение 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-нитро-1H-имидазола (424b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,15 г, 7,29 ммоль) с бензо[d][1,3]диоксол-4-амином (424a) (1 г, 7,29 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-нитро-1H-имидазол (424b) (1,4 г, 82% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,14-6,98 (m, 2H), 6,20 (s, 2H).

Стадия 2: Получение 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-амина (424c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-нитро-1H-имидазола (424b) (1,40 г, 6,0 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (0,42 г, 0,60 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (424c) (1,2 г, 98% выход) в виде светло-желтого полужидкого вещества; MS (ES+): 204,1 (M+1).

Стадия 3: Получение N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (424d)

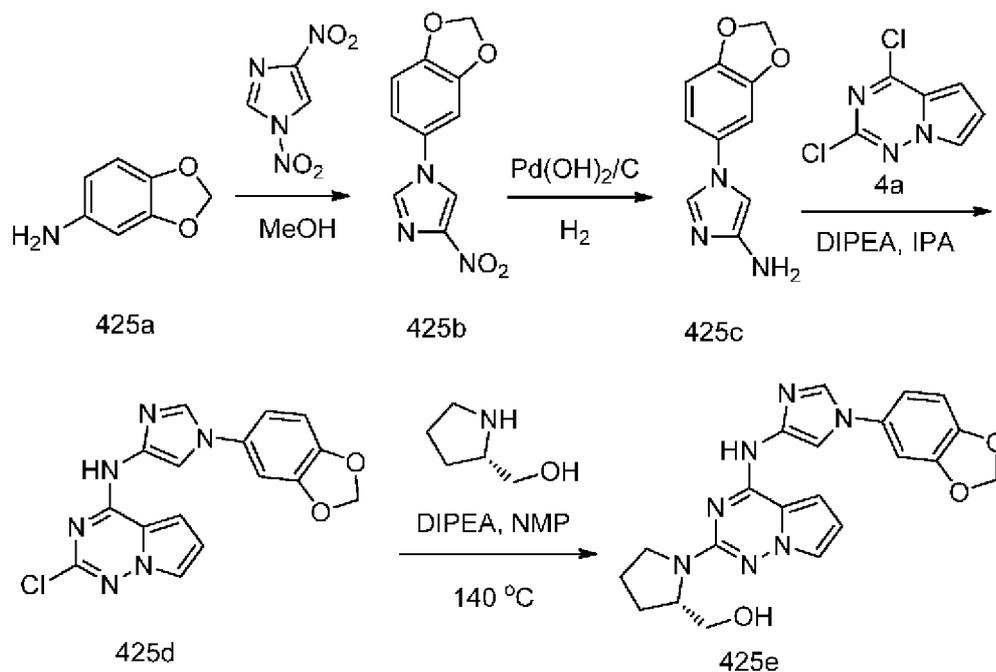
Соединение 424d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (666 мг,

3,54 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (1,857 мл, 10,63 ммоль), 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (424с) (720 мг, 3,54 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (424d) (450 мг, 36% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (424е) и (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензол-1,2-диола (424f)

Соединения 424е и 424f получали из N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (424d) (400 мг, 1,13 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (342 мг, 3,38 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,59 мл, 3,38 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] (S)-(1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (424е) (23 мг, 5% выход) в виде белого твердого вещества и (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)бензол-1,2-диол (424f) (27 мг, 6% выход) в виде белого твердого вещества; Данные для соединения 424е: $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,32 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=7,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=4,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,05-6,92 (m, 2H), 6,41 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,18 (dd, $J=8,8, 1,2$ Гц, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,67 (dd, $J=10,2, 3,6$ Гц, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,48-3,29 (m, 2H), 2,13-1,80 (m, 4H); MS (ES+): 420,1 (M+1); (ES-): 418,1 (M-1); Данные для соединения 424f: $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,19-10,96 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 10,37-9,27 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,92-8,78 (m, 1H), 7,85 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,81 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=4,5, 2,5$ Гц, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,60 (dd, $J=10,3, 4,0$ Гц, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 4H); MS (ES+): 408,1 (M+1); (ES-): 406,1 (M-1).

Схема 425



Получение (S)-1-(4-(((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (425e)

Стадия 1: Получение 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазола (425b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (3,46 г, 21,88 ммоль) с бензо[d][1,3]диоксол-5-амином (425a) (3 г, 21,88 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазол (425b) (3,2 г, 63% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,15 (s, 2H); MS (ES⁺): 234,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (425c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазола (425b) (1,2 г, 5,15 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (0,36 г, 0,52 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амин (425c) (660 мг, 63% выход) в виде светло-желтого полужидкого вещества; MS (ES⁺): 204,1 (M+1).

Стадия 3: Получение N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (425d)

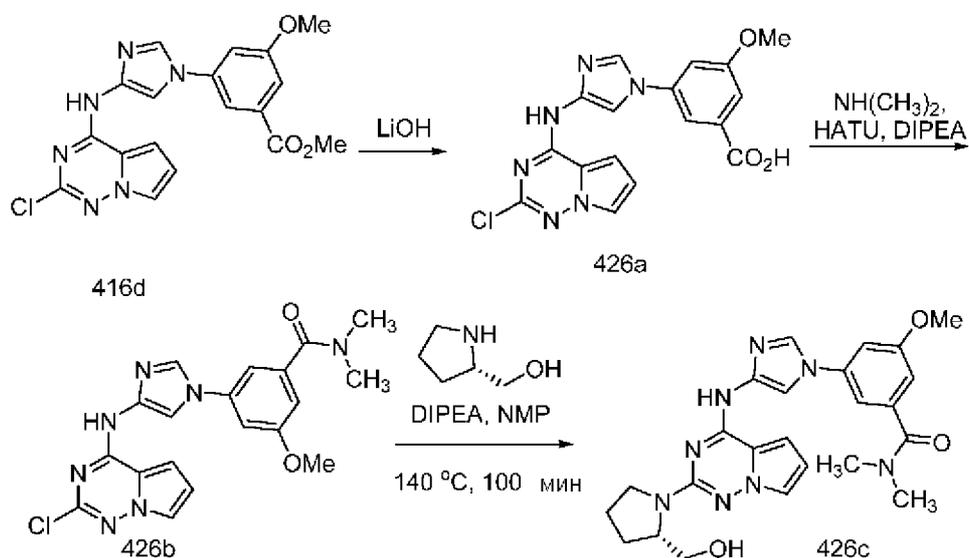
Соединение 425d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (611 мг, 3,25 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (1,70 мл, 9,74 ммоль), 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (425c) (660 мг, 3,25 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-

1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (425d) (456 мг, 40% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 355,0 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (425e)

Соединение 425e получали из N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (425d) (400 мг, 1,13 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (342 мг, 3,38 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,59 мл, 3,38 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (425e) (122 мг, 26% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,78 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,27 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,25-4,02 (m, 1H), 3,68 (dd, J=10,1, 3,8 Гц, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 2H), 2,16-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 420,2 (M+1); (ES-): 418,1 (M-1).

Схема 426



Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N,N-диметилбензамида (426c)

Стадия 1: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензойной кислоты (426a)

Соединение 426a получали из метил-3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензоата (416d) (172 мг, 0,431 ммоль) в смеси

MeOH/THF (6 мл) с использованием раствор моногидрата гидроксида лития (42 мг, 1,0 ммоль) в воде (2 мл) по методике, описанной на стадии 2 схемы 411. Это давало после обработки 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензойную кислоту (426a) (166 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. MS (ES+): 384,9 (M+1); MS (ES-): 382,9 (M-1).

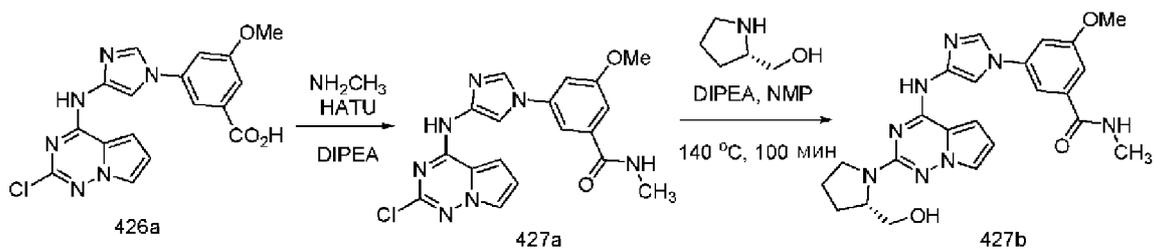
Стадия 2: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N, N-диметилбензамида (426b)

Соединение 426b получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензойной кислоты (426a) (585 мг, 1,52 ммоль) с использованием 40% диметиламина (370 мг, 3,28 ммоль) HATU (699 мг, 1,838 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 4,58 ммоль) в DMF (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 410. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EA/MeOH 9:1 в DCM от 50 до 10%] 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N, N-диметилбензамид (426b) (453 мг, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,33 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (t, J=2,2 Гц, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 6,97 (dd, J=2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,95 (s, 3H); MS (ES+): 412,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N, N-диметилбензамида (426c)

Соединение 426c получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N, N-диметилбензамида (426b) (453 мг, 1,100 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (349 мг, 3,45 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,6 мл, 3,44 ммоль) в NMP (6 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N, N-диметилбензамид (426c) (195 мг, 37% выход), соль с HCl в виде бело-желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,80 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,39 (dt, J=9,5, 1,9 Гц, 2H), 7,15 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=2,3, 1,2 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (dd, J=10,1, 3,8 Гц, 1H), 3,50 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,45-3,26 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,13-1,74 (m, 4H); MS (ES+): 477,2 (M+1); MS (ES-): 475,2 (M-1). Чистота по данным HPLC 99,25%.

Схема 427



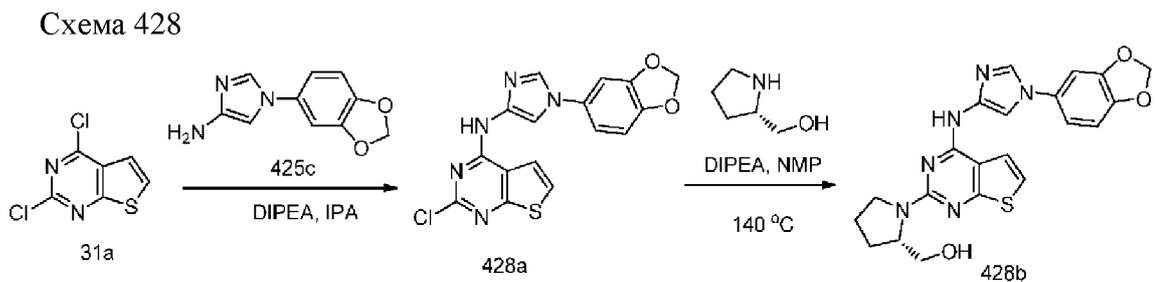
Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N-метилбензамида (427b)

Стадия 1: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N-метилбензамида (427a)

Соединение 427a получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензойной кислоты (426a) (585 мг, 1,52 ммоль) с использованием метанамина (2 М в THF, 1,6 мл, 3,20 ммоль), HATU (708 мг, 1,862 ммоль), DIPEA (0,8 мл, 4,58 ммоль) в DMF (10 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 410. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании метанолом в DCM от 0 до 20%] 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N-метилбензамид (427a) (298 мг, 49% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,63 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,41 (p, J=2,3 Гц, 3H), 6,73 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3H); MS (ES⁺): 398,1(M+1).

Стадия 2: Получение (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N-метилбензамида (427b)

Соединение 427b получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N-метилбензамида (427a) (298 мг, 0,749 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (277 мг, 2,74 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,45 мл, 2,58 ммоль) в NMP (6 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-3-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-N-метилбензамид (427b) (111 мг, 32% выход), соль с HCl в виде бело-желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,93 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,73 (q, J=4,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,45 (dd, J=2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (dd, J=10,1, 3,9 Гц, 1H), 3,51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,47-3,27 (m, 2H), 2,83 (d, J=4,3 Гц, 3H), 2,14-1,74 (m, 4H); MS (ES⁺): 463,2 (M+1); MS (ES⁻): 461,1 (M-1). Чистота по данным HPLC 99,35%.



Получение (S)-(1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (428b)

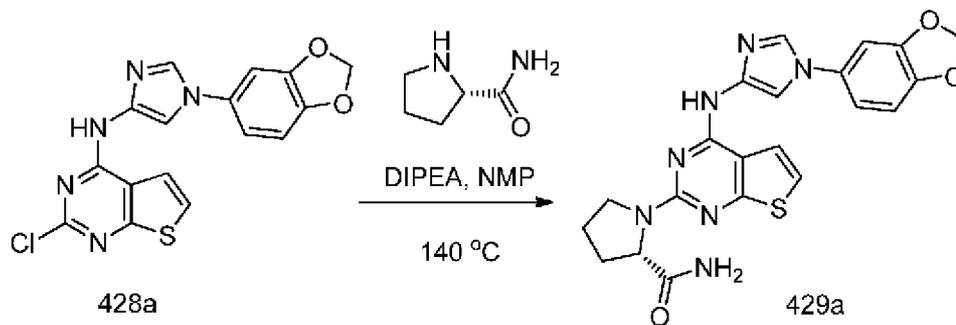
Стадия 1: Получение N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (428a)

Соединение 428a получали из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (858 мг, 4,18 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (2,19 мл, 12,55 ммоль), 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (425c) (850 мг, 4,18 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (428a) (330 мг, 21% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 372,0 (M+1); (ES-): 370,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (428b)

Соединение 428b получали из N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (428a) (300 мг, 0,80 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (245 мг, 2,42 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,42 мл, 2,42 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (428b) (230 мг, 65% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,39 (s, 1H), 7,90 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 2H), 7,22-7,08 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,54-3,39 (m, 2H), 2,10-1,82 (m, 4H); MS (ES+): 437,1 (M+1); (ES-): 435,1 (M-1).

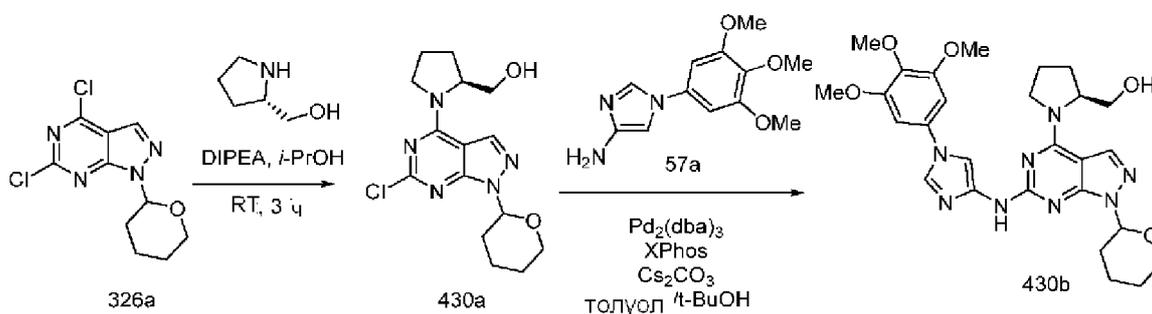
Схема 429



Получение (S)-1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (429a)

Соединение 429a получали из N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (428a) (320 мг, 0,86 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (295 мг, 2,58 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,45 мл, 2,58 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (429a) (194 мг, 50% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,44 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,43 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,59 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,12-1,90 (m, 3H); MS (ES⁺): 450,1 (M+1), (ES⁻): 448,1 (M-1).

Схема 430



Получение ((2S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (430b)

Стадия 1: Получение ((2S)-1-(6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (430a)

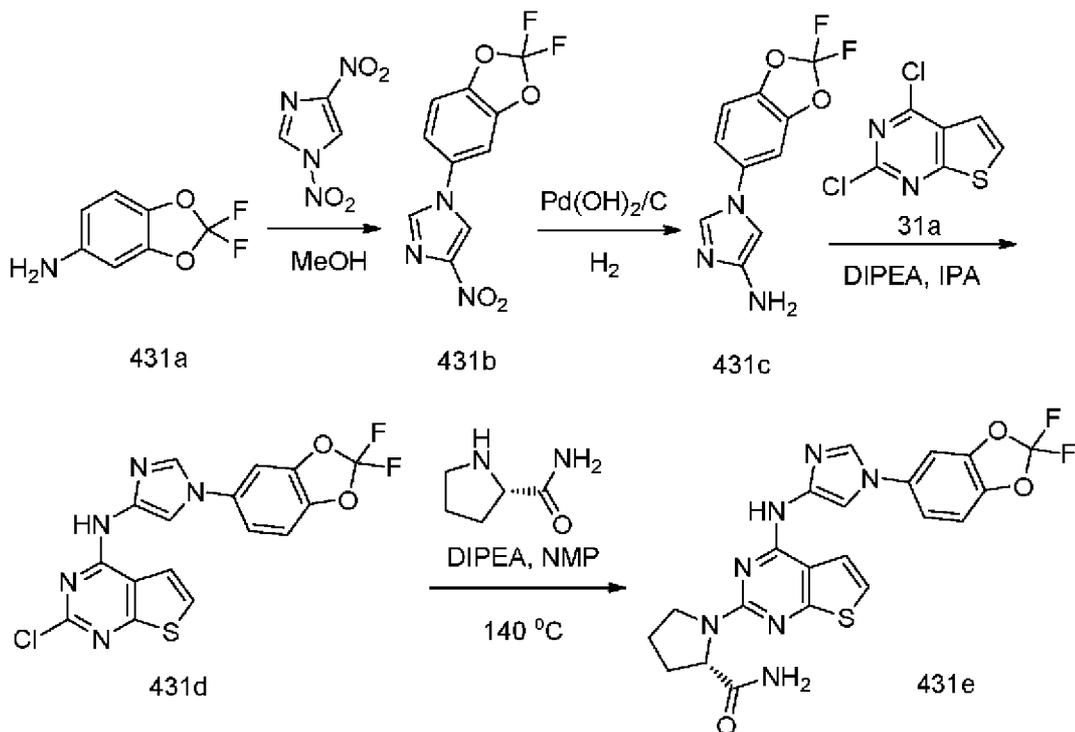
Соединение 430a получали из 4,6-дихлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидина (326a) (1 г, 3,66 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (0,361 мл, 3,66 ммоль), DIPEA (1,92 мл, 10,98 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, 12 г при элюировании с помощью DCM и метанола (от 0 до 30%)] ((2S)-1-(6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (430a) (650 мг, 53% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 338,1 (M+1).

Стадия 2: Получение ((2S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (430b)

Соединение 430b получали из ((2S)-1-(6-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (430a) (300 мг, 0,89 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (221 мг, 0,89 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 169 мг, 0,36 ммоль), карбоната цезия (723 мг, 2,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (163 мг, 0,18 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [(силикагель C-18, 24 г) при элюировании ацетонитрилом и 0,1% HCl в воде] и лиофилизации ((2S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (430b) (135 мг, 28% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54-10,17 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,15 (s, 1H), 8,15 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,23-7,07 (m, 2H), 5,93-5,73 (m, 1H), 4,68-4,33 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,80-3,47 (m, 8H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,23-1,93 (m, 6H), 1,91-1,67 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 2H); MS (ES⁺): 551,3 (M+1).

Схема 431



Получение (S)-1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (431e)

Стадия 1: Получение 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазола (431b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (4,57 г, 28,9 ммоль) с 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-амином (431a) (5 г, 28,9 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазол (431b) (5,5 г, 71% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 270,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (431c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазола (431b) (2 г, 7,43 ммоль) в MeOH (120 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (0,522 г, 0,743 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амин (431c) (560 мг, 32% выход) в виде светло-желтого полужидкого вещества; MS (ES⁺): 240,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (431d)

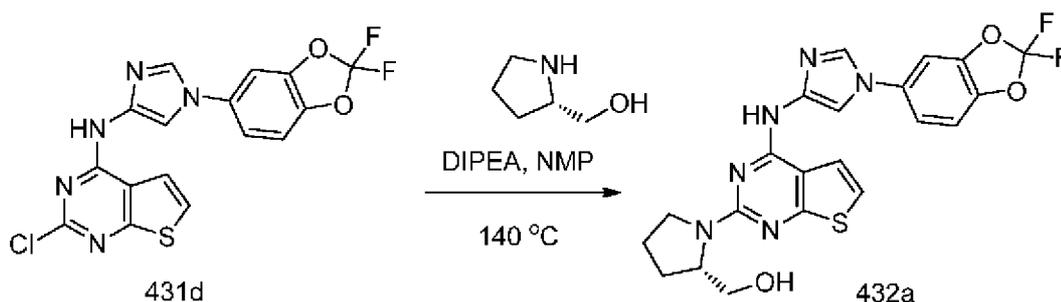
Соединение 431d получали из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (31a) (557 мг, 2,72 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (1,42 мл, 8,15 ммоль), 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (431c) (650 мг, 2,72 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1

схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (431d) (560 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,09-7,98 (m, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,71 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -48,79 MS (ES+): 408,0 (M+1); (ES-): 406,0 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (431e)

Соединение 431e получали из 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (431d) (250 мг, 0,61 ммоль), (S)-пирролидин-2-карбоксамид (210 мг, 1,84 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,32 мл, 1,84 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (431e) (122 мг, 41% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,35 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,6$ Гц, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -48,77; MS (ES+): 486,1 (M+1); (ES-): 484,1 (M-1).

Схема 432

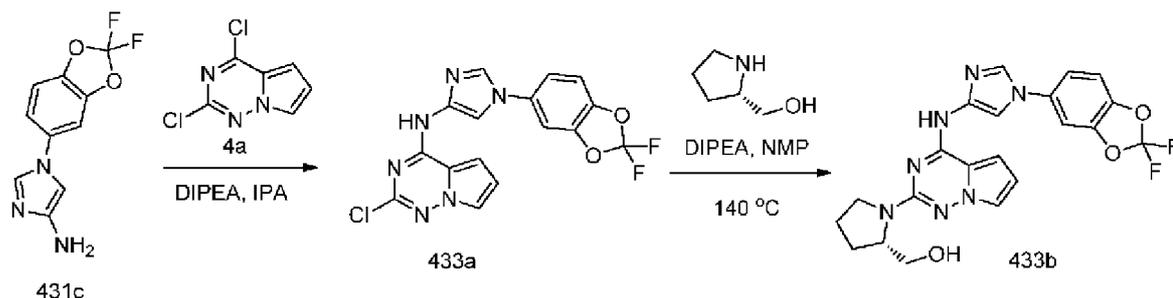


Получение (S)-1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (432a)

Соединение 432a получали из 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (431d) (250 мг, 0,61 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (186 мг, 1,84 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,32 мл, 1,84 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной

флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (432a) (179 мг, 62% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,44 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,37 (s, 1H), 8,04-7,87 (m, 3H), 7,67-7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,59-3,44 (m, 2H), 2,18-1,91 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -48,73; MS (ES+): 473,1 (M+1); (ES-): 471,1 (M-1).

Схема 433



Получение (S)-(1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (433b)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (433a)

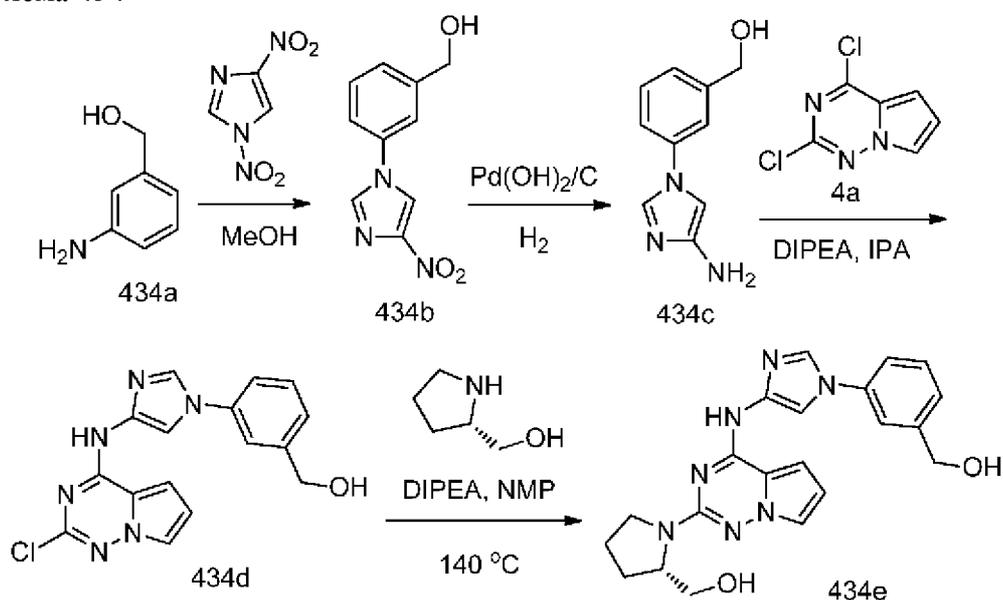
Соединение 433a получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (519 мг, 2,76 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (1,45 мл, 8,28 ммоль), 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амин (431c) (660 мг, 2,76 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (433a) (630 мг, 58% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=6,8, 1,9 Гц, 2H), 7,78 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,73 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -48,78; MS (ES+): 391,1 (M+1); (ES-): 389,1 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (433b)

Соединение 433b получали из 2-хлор-N-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (433a) (200 мг, 0,51 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (155 мг, 1,54 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,29 мл, 1,54 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в

DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (433b) (50 мг, 21% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,47 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,75 (dd, $J=10,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -48,73; MS (ES $^+$): 456,1 (M+1); (ES $^-$): 454,1 (M-1).

Схема 434



Получение (S)-(1-(4-((1-(3-(гидроксиметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (434e)

Стадия 1: Получение (3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (434b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,57 г, 16,24 ммоль) с (3-аминофенил)метанолом (434a) (2 г, 16,24 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования (3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол (434b) (2,4 г, 67% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES $^+$): 220,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (434c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу (3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (434b) (1,1 г, 5,02 ммоль) в MeOH (40 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (0,35 г, 0,50 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало (3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол (434c) (745 мг, 78% выход) в виде светло-желтого

полужидкого вещества; MS (ES+): 190,1 (M+1).

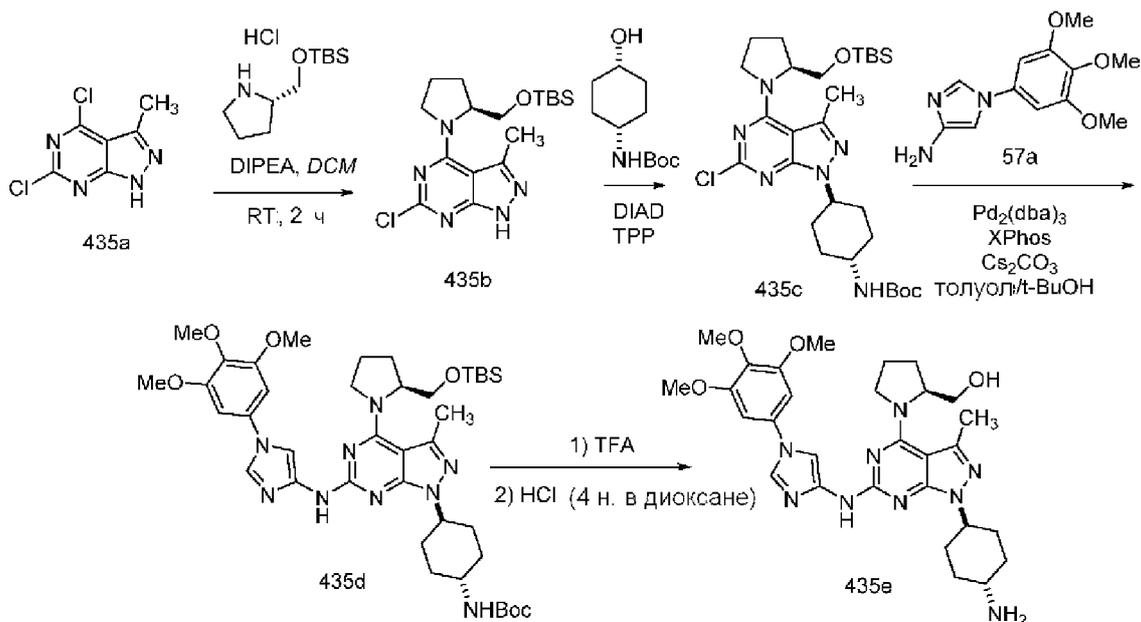
Стадия 3: Получение (3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (434d)

Соединение 434d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (745 мг, 3,96 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (2,08 мл, 11,89 ммоль), (3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (434c) (750 мг, 3,96 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования (3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол (434d) (660 мг, 49% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 341,1 (M+1); (ES-): 339,1 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(3-(гидроксиметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (434e)

Соединение 434e получали из (3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (434d) (250 мг, 0,73 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (223 мг, 2,20 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,38 мл, 2,20 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(3-(гидроксиметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (434e) (82 мг, 28% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,75 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,70 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (dt, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,71 (dd, J=10,1, 3,8 Гц, 1H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,37 (dd, J=10,2, 8,1 Гц, 2H), 2,07-1,84 (m, 4H); MS (ES+): 406,2 (M+1).

Схема 435



Получение ((S)-1-(1-((транс)-4-аминоциклогексил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (435e)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидина (435b)

Соединение 435b получали из 4,6-дихлор-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидина (435a) (100 мг, 0,49 ммоль; CAS# 1211522-68-7) в DCM (5 мл) с использованием (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидингидрохлорида (124 мг, 0,49 ммоль; CAS# 134756-75-5), DIPEA (0,26 мл, 1,48 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин (435b) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 382,2 (M+1); (ES⁻): 380,1 (M-1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-((транс)-4-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)карбамата (435c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (150 мг, 0,39 ммоль), трифенилфосфина (206 мг, 0,79 ммоль), трет-бутил-дис-4-гидроксициклогексилкарбамата (127 мг, 0,59 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C по каплям добавляли DIAD (0,12 мл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] и получали трет-бутил-((транс)-4-(4-((S)-2-(((трет-

бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)карбамат (435c) (150 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 6,83 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 3,90-3,63 (m, 4H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,13-1,75 (m, 10H), 1,39 (s, 11H), 0,82 (s, 9H), -0,05 (s, 6H); MS (ES+): 579,3 (M+1).

Стадия 3: Получение трет-бутил-((транс)-4-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)карбамата (435d)

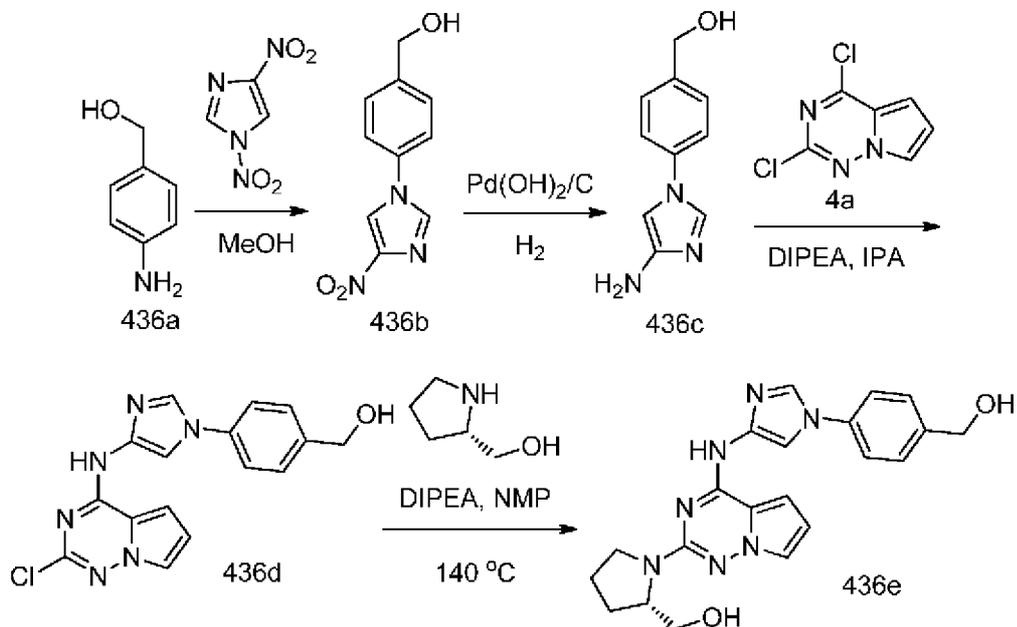
Соединение 435d получали из трет-бутил-((транс)-4-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)карбамата (435c) (220 мг, 0,38 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (114 мг, 0,46 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 72,4 мг, 0,15 ммоль), карбоната цезия (433 мг, 1,33 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70 мг, 0,076 ммоль) в смеси $t\text{-BuOH}$ /толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] трет-бутил-((транс)-4-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)карбамат (435d) (150 мг, 50% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 792,4 (M+1).

Стадия 4: Получение ((S)-1-(1-((транс)-4-аминоциклогексил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (435e)

К раствору трет-бутил-((транс)-4-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)карбамата (435d) (150 мг, 0,19 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (0,29 мл, 3,79 ммоль), перемешивали при КТ в течение 1 ч и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток растворяли в MeOH, добавляли HCl (4 н. раствор в диоксане, 0,95 мл, 3,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали ((S)-1-(1-((транс)-4-аминоциклогексил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (435e) (61 мг, 56% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O),

9,11 (s, 1H), 8,35-8,19 (m, 3H, способный обмениваться с D₂O), 7,84 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 3H), 2,01-1,88 (m, 7H), 1,73-1,54 (m, 2H); MS (ES⁺): 578,3 (M+1); (ES⁻): 612,3 (M+Cl).

Схема 436



Получение (S)-(1-(4-((1-(4-(гидроксиметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (436e)

Стадия 1: Получение (4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (436b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,182 г, 13,80 ммоль) с (4-аминофенил)метанолом (436a) (1,7 г, 13,80 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования (4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол (436b) (2,2 г, 73% выход) в виде красного твердого вещества; MS (ES⁺): 220,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (436c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу (4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (436b) (800 мг, 3,65 ммоль) в MeOH (50 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (256 мг, 0,37 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало (4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол (436c) (455 мг, 66% выход) в виде светло-желтого полужидкого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 6,63 (d, J=1,7 Гц, 1H), 5,25 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,50 (d, J=4,9 Гц, 2H), 4,41 (s, 2H); MS (ES⁺) 190,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (436d)

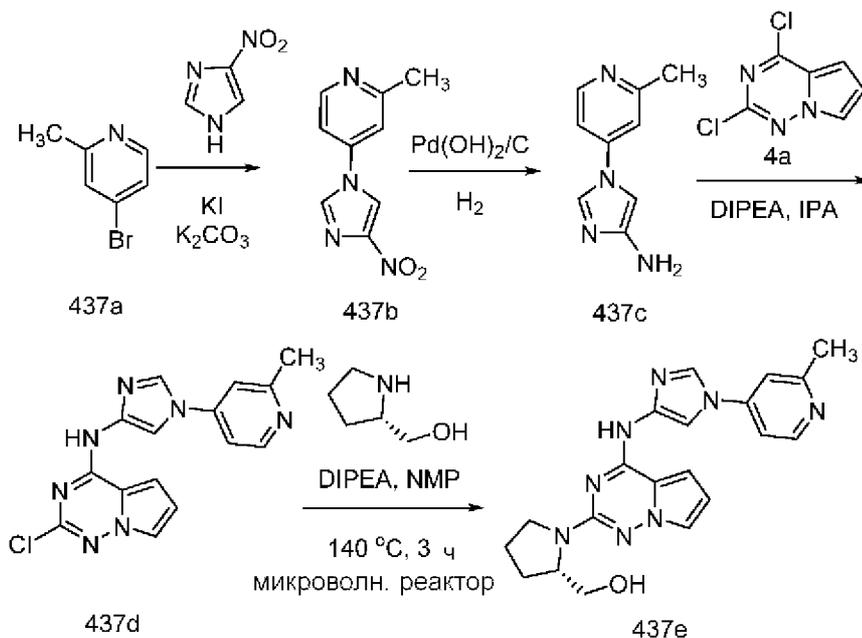
Соединение 436d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (288 мг,

1,53 ммоль) в 2-пропанол (40 мл) с использованием DIPEA (0,803 мл, 4,60 ммоль), (4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (436с) (290 мг, 1,53 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования (4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол (436d) (334 мг, 64% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,40 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 5,32 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,56 (d, J=4,7 Гц, 2H); MS (ES+) 341,1 (M+1); (ES-) 339,0 (M-1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(4-(гидроксиметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (436е)

Соединение 436е получали из (4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (436d) (150 мг, 0,44 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (134 мг, 1,32 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,23 мл, 1,32 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(4-(гидроксиметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (436е) (86 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,78-8,68 (m, 1H), 8,02 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,13 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22-4,07 (m, 1H), 3,71 (dd, J=10,1, 3,8 Гц, 1H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,42-3,29 (m, 2H), 2,08-1,79 (m, 4H); MS (ES+): 406,2 (M+1).

Схема 437



Получение (S)-(1-(4-((1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (437e)

Стадия 1: Получение 2-метил-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридина (437b)

Раствор 4-бром-2-метилпиридина (437a) (3,05 г, 17,73 ммоль; CAS# 22282-99-1), 4-нитро-1H-имидазола (1,97 г, 17,42 ммоль; CAS#: 3034-38-6), йодида калия (2,7 г, 16,26 ммоль) и карбоната калия (5,7 г, 41,2 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 130°C в микроволновом реакторе в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), при элюировании смесью этилацетат/метанол (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] и получали 2-метил-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридин (437b) (1,36 г, 38% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,74 (ddd, $J=5,6, 2,3, 0,6$ Гц, 1H), 2,56 (s, 3H); MS (ES+): 205,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-амина (437c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 2-метил-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридина (437b) (1,36 г, 6,66 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (0,468 г, 0,666 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM в диапазоне 0-20%] 1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (437c) (531 мг, 46% выход) в виде желтого сиропообразного вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,49 (dt, $J=2,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,40 (ddd, $J=5,7, 2,3, 0,6$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); MS (ES+): 175,1

(M+1).

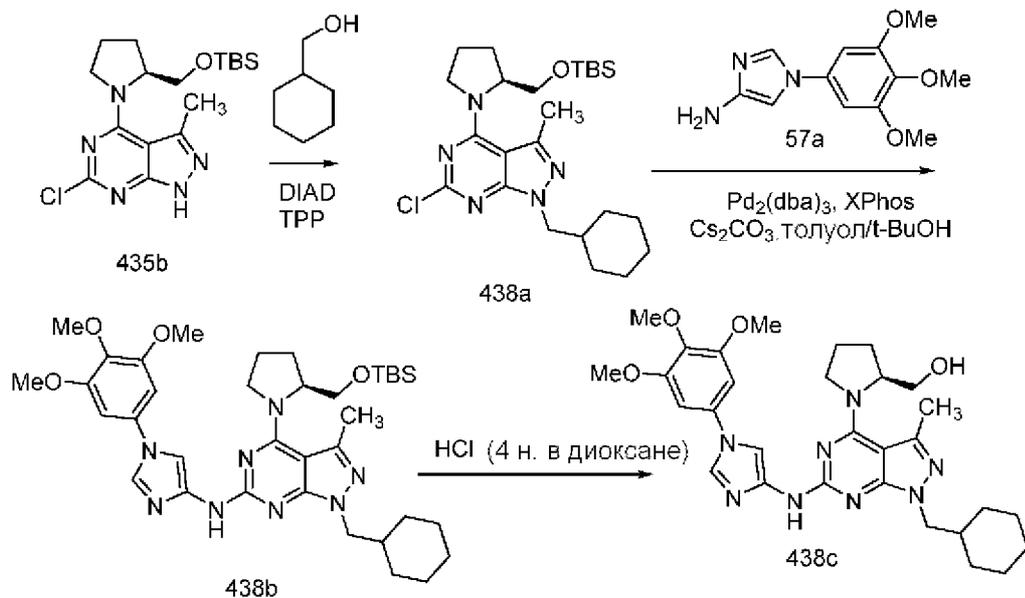
Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (437d)

Соединение 437d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (341 мг, 1,81 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,5 мл, 2,86 ммоль), 1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-амина (437c) (311 мг, 1,79 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (437d) (349 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,56 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,52 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,74 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H); MS (ES⁺): 326,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (437e)

Соединение 437e получали из 2-хлор-N-(1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (437d) (145 мг, 0,445 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (150 мг, 1,483 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,28 мл, 1,602 ммоль) в NMP (5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (437e) (73 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,86 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,82 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,18 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,48 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,35 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 3H); MS (ES⁺): 391,2 (M+1); MS(ES⁻): 389,2 (M-1).

Схема 438



Получение (S)-1-(1-(циклогексилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (438c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклогексилметил)-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидина (438a)

Соединение 438a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), циклогексилметанола (224 мг, 1,96 ммоль) и DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклогексилметил)-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин (438a) (350 мг, 93% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 478,3 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклогексилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (438b)

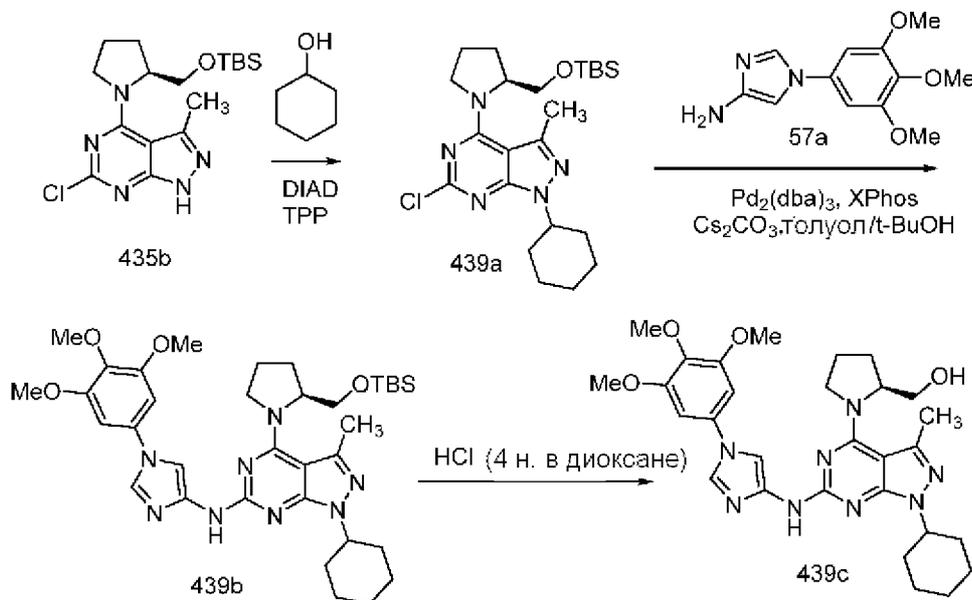
Соединение 438b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклогексилметил)-3-метил-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидина (438a) (350 мг, 0,73 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (219 мг, 0,88 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 140 мг, 0,29 ммоль), карбоната цезия (835 мг, 2,56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (134 мг, 0,15 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-

4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклогексилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (438b) (185 мг, 37% выход) в виде желтого твердого вещества, MS (ES+): 691,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-(циклогексилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (438c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклогексилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (438b) (185 мг) в смеси MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (4 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-(циклогексилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (438c) (150 мг, 36% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,95 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,09 (s, 2H), 4,76-4,57 (m, 2H), 4,04 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,52 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,14-1,82 (m, 6H), 1,69-1,48 (m, 6H), 1,22-0,93 (m, 6H); MS (ES+): 577,3 (M+1).

Схема 439



Получение (S)-(1-(1-(циклогексил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (439c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклогексил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (439a)

Соединение 439a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), циклогексанола (197 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 дней по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклогексил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (439a) (300 мг, 82% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 464,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (439b)

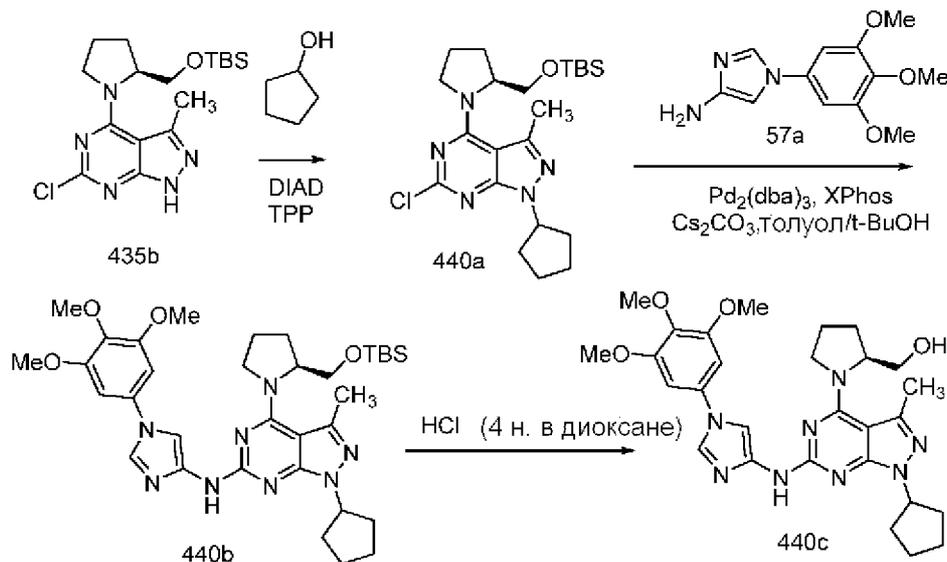
Соединение 439b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклогексил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (439a) (300 мг, 0,65 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (193 мг, 0,78 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 123 мг, 0,26 ммоль), карбоната цезия (737 мг, 2,26 ммоль), Pd₂(dba)₃ (118 мг, 0,13 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (439b) (142 мг, 33% выход) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES⁺): 677,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-циклогексил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (439c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (439b) (142 мг) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,39 мл, 12,93 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-циклогексил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (439c) (94 мг, 26% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,98 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,11 (s, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,88-

3,80 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,51 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,14-1,96 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 6H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 1H); MS (ES+) 563,3 (M+1).

Схема 440



Получение (S)-(1-(1-циклопентил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (440c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклопентил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (440a)

Соединение 440a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), цикlopentанола (169 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 дней по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклопентил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (440a) (300 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 450,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклопентил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (440b)

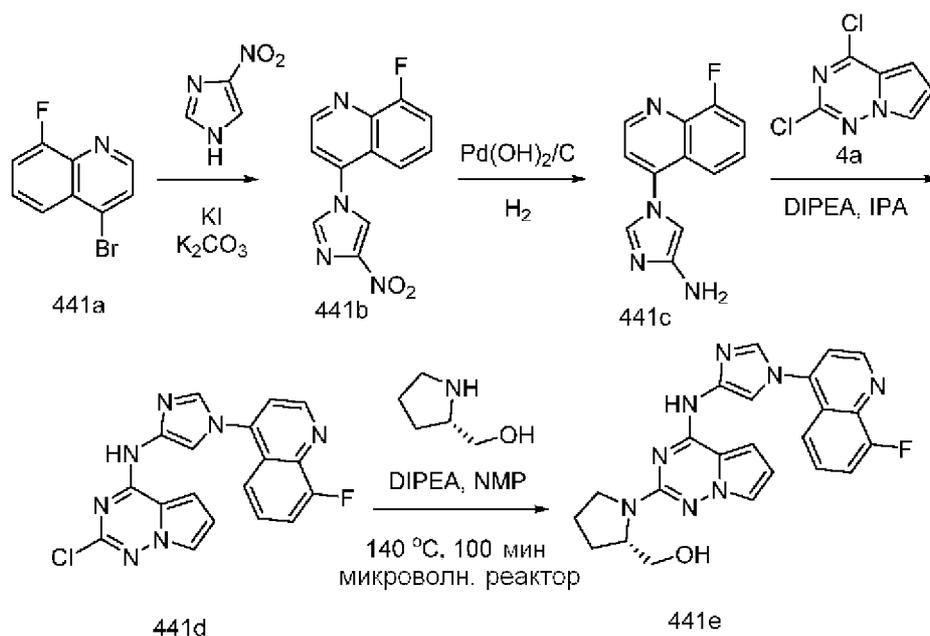
Соединение 440b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклопентил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (440a) (300 мг, 0,67 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (199 мг, 0,80 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 127 мг, 0,27 ммоль), карбоната цезия (760 мг, 2,33 ммоль), Pd₂(dba)₃ (122 мг, 0,13 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с

нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклопентил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (440b) который использовали на следующей стадии без обработки; MS (ES⁺): 663,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-циклопентил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (440c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклопентил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (440b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,393 мл, 12,93 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-циклопентил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (440c) (191 мг, 52% выход за 2 стадии), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,03 (s, 1H), 7,88 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,10 (s, 3H), 5,15-5,01 (m, 1H), 4,76-4,63 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,13-1,78 (m, 12H), 1,71-1,56 (m, 2H); MS (ES⁺): 549,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,78%.

Схема 441



Получение (S)-(1-(4-((1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (441e)

Стадия 1: Получение 8-фтор-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолина (441b)

Соединение 441b получали из 4-бром-8-фторхинолина (441a) (1,08 г, 4,78 ммоль; CAS#:927800-38-2) в DMF (8 мл) с использованием 4-нитро-1H-имидазола (550 мг, 4,86 ммоль), йодида калия (811 мг, 4,89 ммоль), карбоната калия (2,2 г, 15,92 ммоль) и с нагреванием при 100°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 437. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), при элюировании смесью этилацетат/метанол (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] 8-фтор-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолин (441b) (634 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, J=4,6 Гц, 1H), 9,00 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,39 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,86-7,69 (m, 2H), 7,63 (dt, J=8,4, 1,0 Гц, 1H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -123,84. MS (ES+): 259,0 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (441c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 8-фтор-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолина (441b) (630 мг, 2,44 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (241 мг, 0,343 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM в диапазоне 0-20%] 1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (441c) (323 мг, 58% выход) в виде желтого сиропообразного вещества. MS (ES+): 229,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (441d)

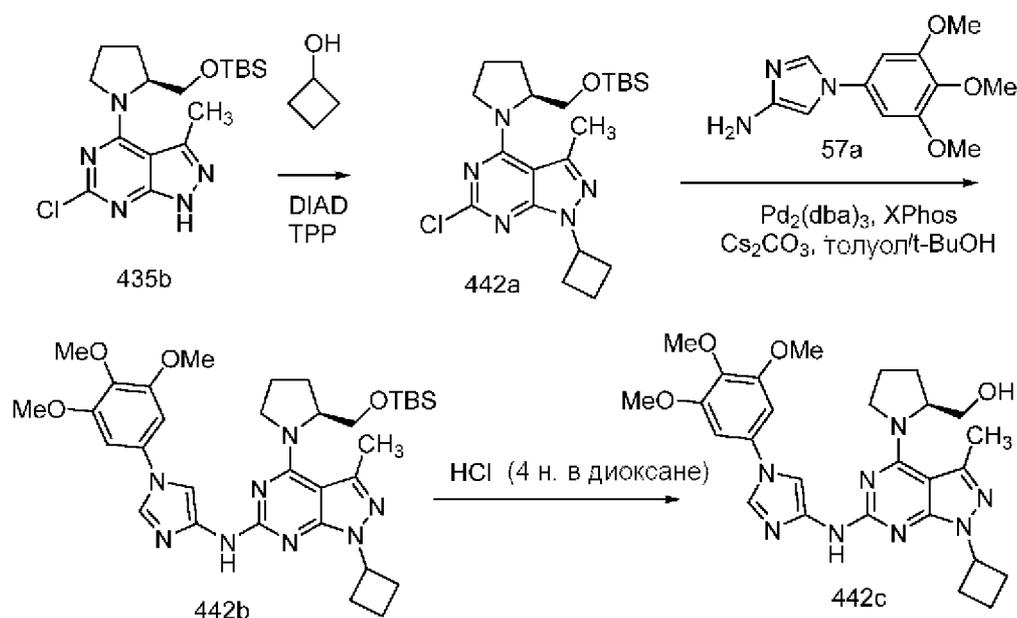
Соединение 441d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (267 мг, 1,42 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,63 мл, 3,59 ммоль), 1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (441c) (319 мг, 1,398 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (441d) (223 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,12 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,83-7,69 (m, 4H), 7,44 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H); MS (ES+): 380,0 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-(1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (441e)

Соединение 441e получали из 2-хлор-N-(1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (441d) (110 мг, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (195 мг, 1,93 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,212 мл, 1,215 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при

элюирования с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(8-фторхинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (441e) (15 мг, 12% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,10 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,85-7,69 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,20 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,59 (dd, $J=10,2, 3,6$ Гц, 1H), 3,46 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,41-3,19 (m, 2H), 2,01-1,70 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -123,74. MS (ES+): 445,2 (M+1); MS(ES-): 443,1 (M-1). Чистота по данным HPLC: 93,63%.

Схема 442



Получение (S)-(1-(1-циклобутил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (442c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-3-метил-1H-пирроло[3,4-d]пиримидина (442a)

Соединение 442a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирроло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), циклобутанол (142 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,382 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 дней по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-3-метил-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин (442a) (330 мг, 96% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 436,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-

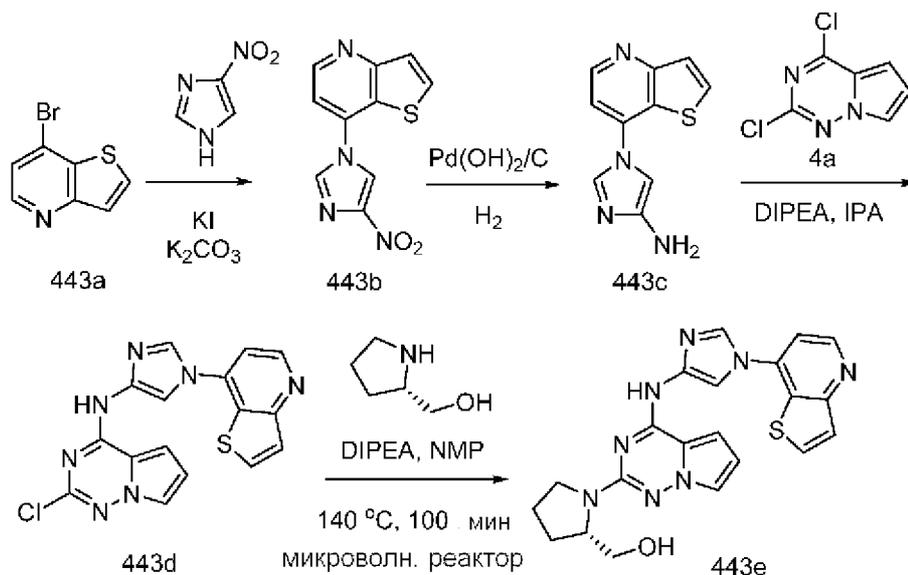
1-ил)-1-циклобутил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (442b)

Соединение 442b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (442a) (330 мг, 0,76 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (226 мг, 0,91 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 144 мг, 0,30 ммоль), карбоната цезия (863 мг, 2,65 ммоль), Pd₂(dba)₃ (139 мг, 0,15 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (442b) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 649,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-циклобутил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (442c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (442b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,89 мл, 7,57 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-циклобутил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (442c) (140 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,04 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 5,26-5,13 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,95-1,66 (m, 4H); MS (ES⁺): 535,3 (M+1).

Схема 443



Получение (S)-1-(4-((1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (443e)

Стадия 1: Получение 7-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-b]пиридина (443b)

Соединение 443b получали из 7-бромтиено[3,2-b]пиридина (443a) (1 г, 5,90 ммоль; CAS#: 69627-03-8) в DMF (5 мл) с использованием 4-нитро-1H-имидазола (713 мг, 6,31 ммоль), йодида калия (1,032 г, 6,22 ммоль), карбоната калия (2,37 г, 17,15 ммоль) и с нагреванием при 100 °C в микроволновом реакторе в течение 2 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 437. Это давало после обработки 7-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-b]пиридин (443b) (420 мг, 29% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,90 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,37 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H); MS (ES⁺): 247,0 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-амин (443c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 7-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-b]пиридина (443b) (418 мг, 1,697 ммоль) в MeOH (20 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (133 мг, 0,189 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 12 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM в диапазоне 0-20%] 1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-амин (443c) (137 мг, 37% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,26 (dd, J=5,6, 0,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=5,2, 0,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H); MS (ES⁺): 217,0 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (443d)

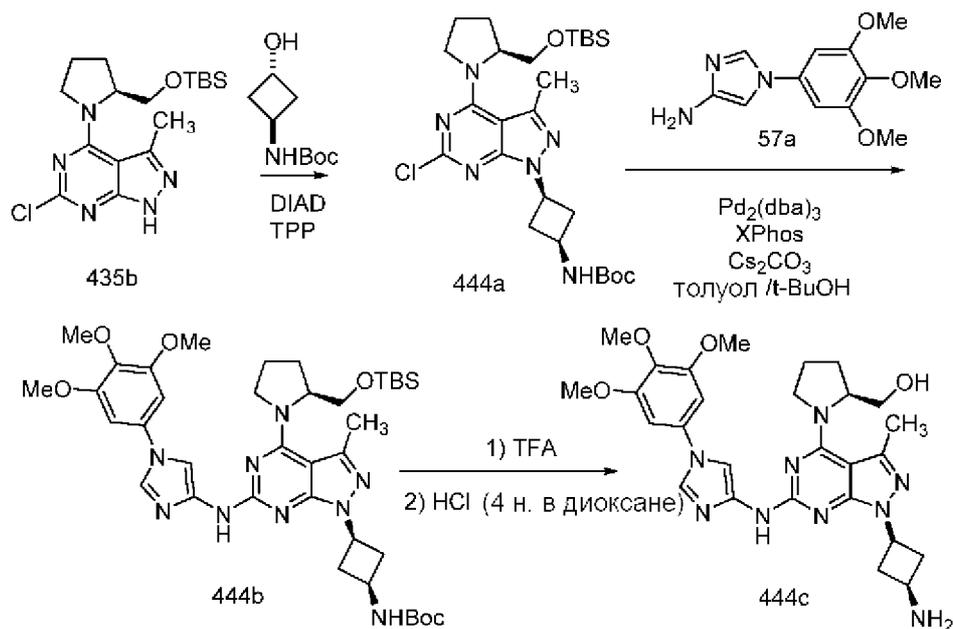
Соединение 443d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (121 мг, 0,644 ммоль) в 2-пропанол (8 мл) с использованием DIPEA (0,378 мл, 2,166 ммоль), 1-

(тиено[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-амина (443с) (135 мг, 0,624 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(тиено[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (443d) (181 мг, 79% выход) в виде оранжевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,57 (s, 1H), 8,83 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 7,81 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,75 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H); MS (ES+): 368,0 (M+1), 390,0 (M+Na).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(тиено[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (443е)

Соединение 443е получали из 2-хлор-N-(1-(тиено[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амина (443d) (89 мг, 0,242 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (157 мг, 1,552 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,165 мл, 0,944 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(тиено[3,2-*b*]пиридин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (443е) (48 мг, 46% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 8,91 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,59-8,39 (m, 2H), 8,25 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,49-7,37 (m, 1H), 7,20 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,68 (dd, $J=10,2, 3,6$ Гц, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,35 (dd, $J=10,2, 8,1$ Гц, 1H), 2,10-1,77 (m, 4H); MS (ES+): 433,1 (M+1); MS (ES-): 431,1 (M-1).

Схема 444



Получение

(S)-1-(1-((цис)-3-аминоциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (444с)

Стадия 1: Получение трет-бутил-((цис)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (444а)

Соединение 444а получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (350 мг, 0,92 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (601 мг, 2,291 ммоль), трет-бутил-(транс)-3-гидроксициклобутилкарбамата (429 мг, 2,29 ммоль), DIAD (0,445 мл, 2,29 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] трет-бутил-((цис)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамат (444а) (430 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 551,3 (M+1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-((цис)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (444b)

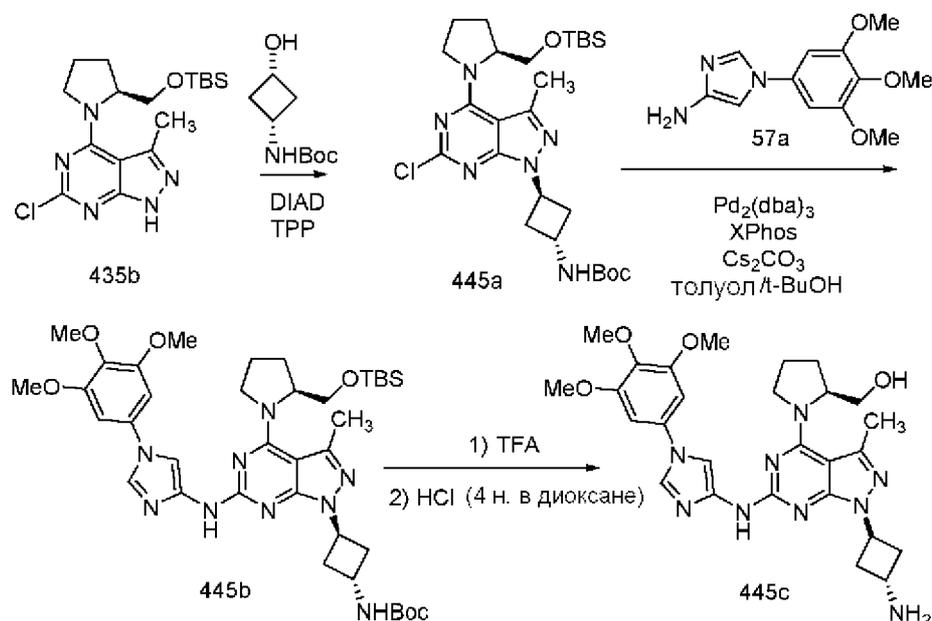
Соединение 444b получали из трет-бутил-((цис)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (444а) (430 мг, 0,78 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57а) (233 мг, 0,96 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 149 мг, 0,31 ммоль), карбоната цезия (890 мг, 2,73 ммоль), Pd₂(dba)₃ (143 мг, 0,16 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] трет-бутил-((цис)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамат (444b) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 650,3 (M+1).

Стадия 3: Получение ((S)-1-(1-((цис)-3-аминоциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (444с)

К раствору трет-бутил-((цис)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (444b) (полученному выше на стадии 2) в смеси DCM/MeOH (10

мл, 1:1) добавляли TFA (1,202 мл, 15,60 ммоль), HCl (4 н. в диоксане, 1,950 мл, 7,80 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали ((S)-1-(1-((цис)-3-аминоциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (444с) (138 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,11 (s, 1H), 8,50 (d, J=4,9 Гц, 3H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,91 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,13 (s, 2H), 5,09-4,99 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,49 (m, 4H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,09-1,89 (m, 4H); MS (ES $^+$) 550,3 (M+1).

Схема 445



Получение ((S)-1-(1-((транс)-3-аминоциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (445с)

Стадия 1: Получение трет-бутил-((транс)-3-(4-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (445а)

Соединение 445а получали из (S)-4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (350 мг, 0,92 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (601 мг, 2,291 ммоль), трет-бутил-(цис)-3-гидроксициклобутилкарбамата (429 мг, 2,29 ммоль), DIAD (0,45 мл, 2,29 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при

элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] трет-бутил-((транс)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамат (445a) (475 мг, 94% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 551,3 (M+1).

Стадия 2: Получение трет-бутил-((транс)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (445b)

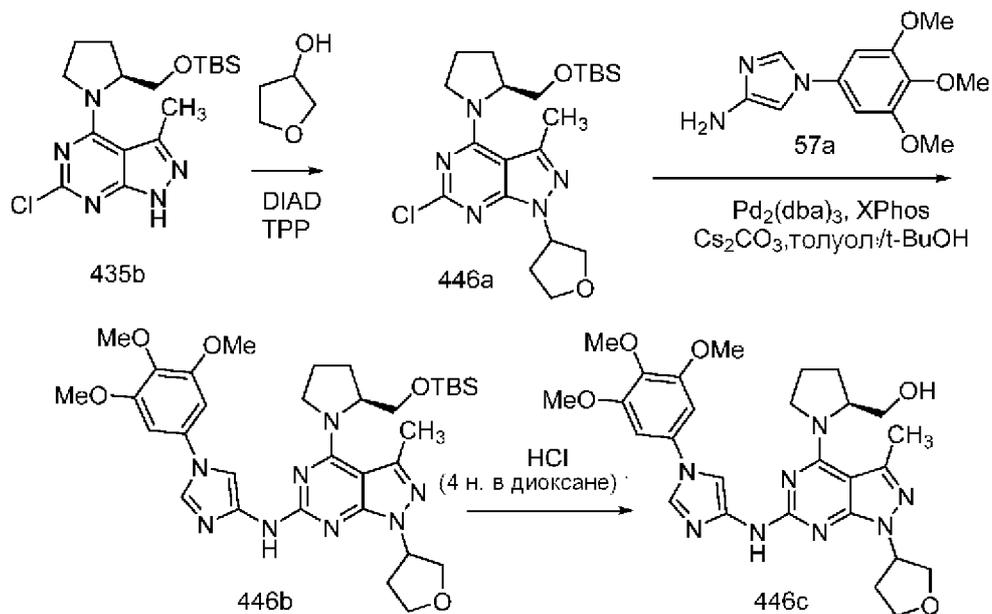
Соединение 445b получали из трет-бутил-((транс)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (445a) (475 мг, 0,86 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (258 мг, 1,03 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 164 мг, 0,35 ммоль), карбоната цезия (983 мг, 3,02 ммоль), Pd₂(dba)₃ (158 мг, 0,17 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA-80 в DCM в диапазоне 0-50%] трет-бутил-((транс)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамат (445b) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 764,3 (M+1).

Стадия 3: Получение ((S)-1-(1-((транс)-3-аминоциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (445c)

К раствору трет-бутил-((транс)-3-(4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутил)карбамата (445b) (полученному выше на стадии 2) растворяли в DCM/MeOH (10 мл, 1:1), добавляли TFA (0,66 мл, 8,62 ммоль), HCl (4 н. в диоксане, 2,15 мл, 8,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали ((S)-1-(1-((транс)-3-аминоциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (445c) (110 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,21 (s, 1H), 8,62 (d, J=4,6 Гц, 3H, способный обмениваться с D₂O), 7,88 (d, J=1,8 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,13 (s, 2H), 5,68-5,48 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,74-2,64 (m,

2H), 2,59 (s, 3H), 2,10-1,88 (m, 4H); MS (ES⁺) 550,3 (M+1).

Схема 446



Получение ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (446с)

Стадия 1: Получение 4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидина (446а)

Соединение 446а получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирололо[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), тетрагидрофуран-3-ола (173 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] 4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидин (446а) (300 мг, 84% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 452,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидин-6-амин (446b)

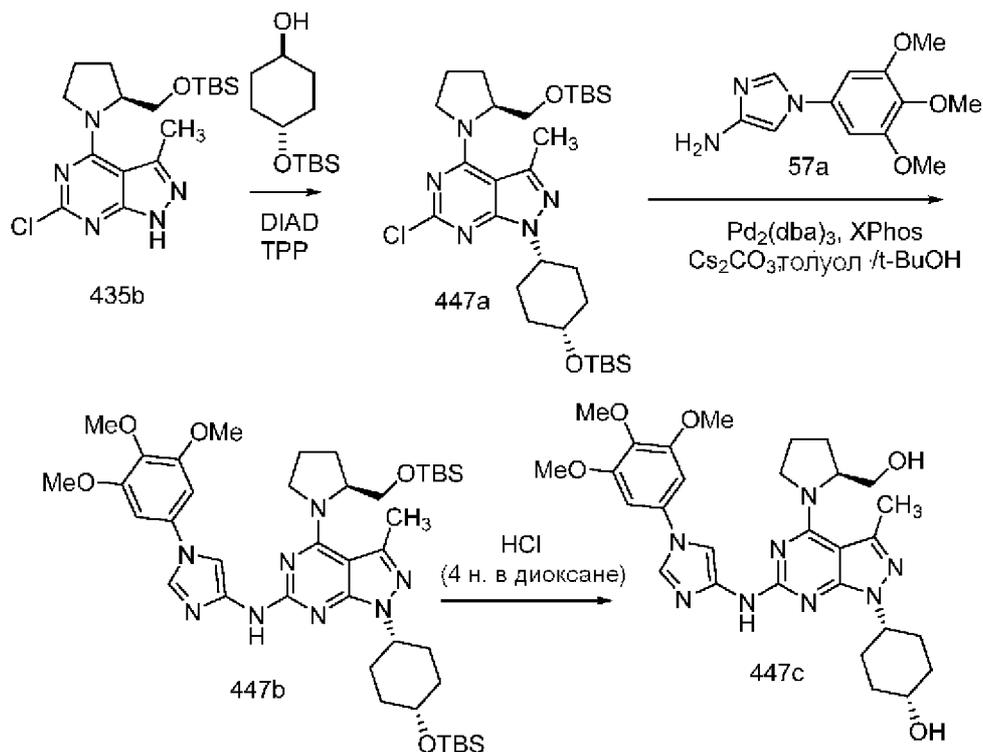
Соединение 446b получали из 4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидина (446а) (300 мг, 0,67 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57а) (199 мг, 0,80 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 127 мг, 0,27 ммоль), карбоната цезия (760 мг, 2,33 ммоль), Pd₂(dba)₃ (122 мг, 0,13 ммоль) в смеси t-

BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] 4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (446b) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 665,3 (M+1).

Стадия 3: Получение ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (446c)

К раствору 4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (446b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,66 мл, 6,64 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] ((2S)-1-(3-метил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (446c) (132 мг, 36% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,20 (s, 1H), 7,98 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,13 (s, 2H), 5,42-5,31 (m, 4H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 8H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,12-1,88 (m, 4H); MS (ES+): 551,3 (M+1); (ES-): 549,2 (M-1).

Схема 447



Получение (цис)-4-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанола (447c)

Стадия 1: Получение 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (447a)

Соединение 447a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), (транс)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексанола (452 мг, 1,96 ммоль; CAS# 103202-63-7), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (447a) (350 мг, 75% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 594,4 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (447b)

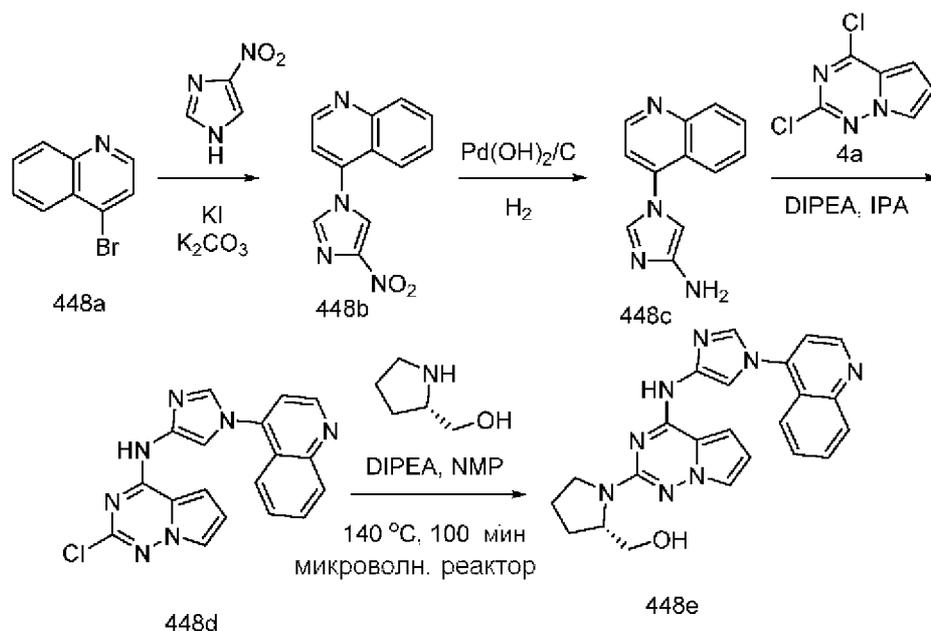
Соединение 447b получали из 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидина (447a) (350 мг, 0,59 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (176 мг, 0,71 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 112 мг, 0,24 ммоль), карбоната цезия (672 мг, 2,06 ммоль), Pd₂(dba)₃ (108 мг, 0,12 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (447b) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 807,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (цис)-4-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанола (447c)

К раствору 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (447b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,15 мл, 0,59 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (цис)-4-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (447c) (106 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,00 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,10 (s, 2H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 10H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 4H); MS (ES⁺): 579,3 (M+1); (ES⁻): 613,3 (M+Cl).

Схема 448



Получение (S)-(1-(4-((1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (448e)

Стадия 1: Получение 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолина (448b)

Соединение 448b получали из 4-бромхинолина (448a) (1,1 г, 5,29 ммоль; CAS#: 3964-04-3) в DMF (8 мл) с использованием 4-нитро-1H-имидазола (0,588 г, 5,20 ммоль), йодида калия (0,86 г, 5,18 ммоль), карбоната калия (1,85 г, 13,39 ммоль) и с нагреванием при 100°C в микроволновом реакторе в течение 4 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 437. Это давало после обработки 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолин (448b) (745 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,13 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 9,00 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,23 (dt, $J=8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,94 (ddd, $J=8,4, 5,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H); MS (ES+): 241,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-амина (448c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолина (448b) (472 мг, 1,965 ммоль) в MeOH (20 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (123 мг, 0,175 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM в диапазоне 0-20%] 1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-амин (448c) (244 мг, 59% выход) в виде желтого сиропообразного вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,14 (ddd, $J=8,4, 1,3, 0,6$ Гц, 1H), 8,02 (ddd, $J=8,4, 1,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,87 (ddd, $J=8,4, 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,54 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H); MS (ES+): 211,1 (M+1).

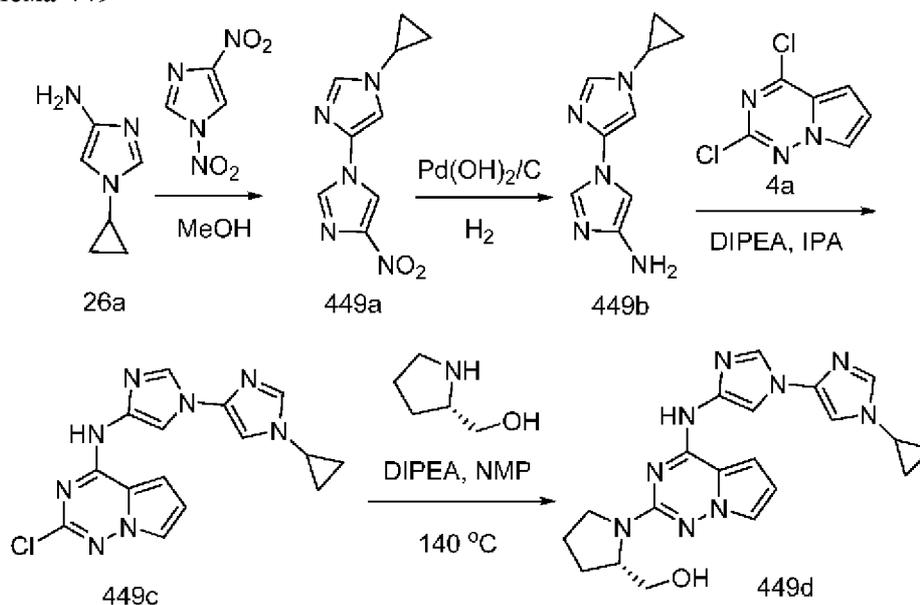
Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (448d)

Соединение 448d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (216 мг, 1,149 ммоль) в 2-пропаноле (8 мл) с использованием DIPEA (0,408 мл, 2,337 ммоль), 1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-амина (448c) (239 мг, 1,137 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (448d) (244 мг, 59% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 9,08 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 2H), 8,02-7,86 (m, 3H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,45 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H); MS (ES+): 362,1 (M+1), 384,1 (M+Na).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (448e)

Соединение 448e получали из 2-хлор-N-(1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (448d) (120 мг, 0,332 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (189 мг, 1,87 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,3 мл, 1,72 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1-(хинолин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (448e) (55 мг, 39% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,32 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,59-8,41 (m, 2H), 8,35 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,28-8,04 (m, 3H), 8,04-7,89 (m, 1H), 7,46 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,23-4,01 (m, 1H), 3,62 (dd, J=10,1, 3,6 Гц, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,43-3,17 (m, 2H), 2,07-1,66 (m, 4H); MS (ES+): 427,2 (M+1); MS (ES-): 425,2 (M-1). Чистота по данным HPLC 98,8%.

Схема 449



Получение

(S)-(1-(4-((1'-циклопропил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-

ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (449d)

Стадия 1: Получение 1'-циклопропил-4-нитро-1'Н-1,4'-биимидазола (449a)

Реакция 1,4-динитро-1Н-имидазола (2,29 г, 14,49 ммоль) с 1-циклопропил-1Н-имидазол-4-амином (26a) (1,91 г, 15,51 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] 1'-циклопропил-4-нитро-1'Н-1,4'-биимидазол (449a) (2,33 г, 69% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,28 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=1,6, 0,5 Гц, 1H), 7,77 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 1,02-0,99 (m, 4H); MS (ES⁺): 220,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1'-циклопропил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-амин (449b)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1'-циклопропил-4-нитро-1'Н-1,4'-биимидазола (449a) (749 мг, 3,42 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (255 мг, 0,363 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [12 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM 0-20%] 1'-циклопропил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-амин (449b) (328 мг, 51% выход) в виде темного масла. MS (ES⁺): 190,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1'-циклопропил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (449c)

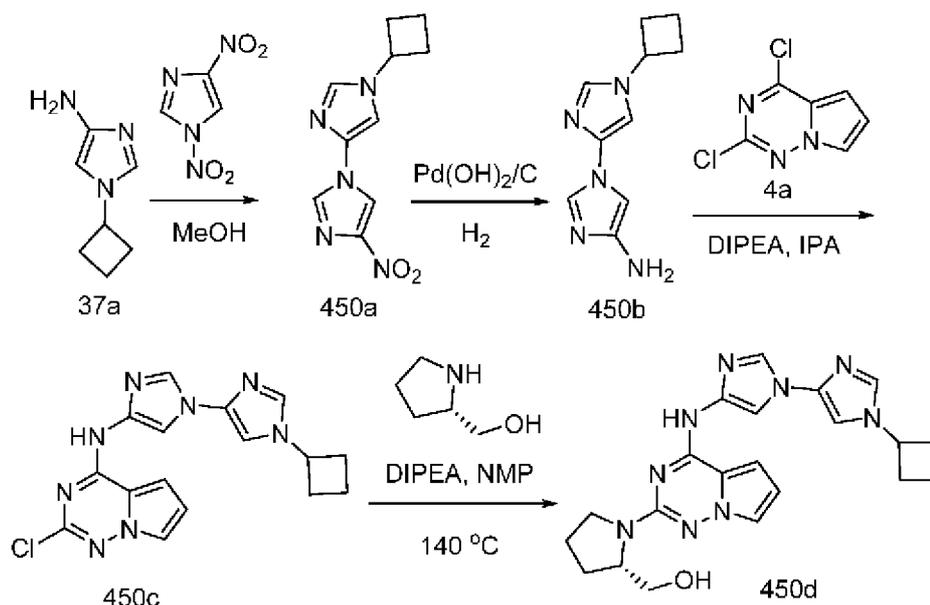
Соединение 449c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (330 мг, 1,755 ммоль) в 2-пропанол (8 мл) с использованием DIPEA (0,634 мл, 3,63 ммоль), 1'-циклопропил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-амин (449b) (328 мг, 1,733 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1'-циклопропил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (449c) (185 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,60 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=4,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=4,4, 2,6 Гц, 1H), 3,59 (tt, J=7,2, 4,1 Гц, 1H), 1,12-0,89 (m, 4H); MS (ES⁺): 341,1 (M+1), 363,1 (M+Na).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1'-циклопропил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (449d)

Соединение 449d получали из 2-хлор-N-(1'-циклопропил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (449c) (90 мг, 0,264 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (109 мг, 1,08 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,185 мл, 1,06 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 120 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с

помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-70%] с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1'-циклопропил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (449d) (31 мг, 29% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,48 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=3,9, 1,5$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,57-7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,19-4,18 (m, 1H), 3,78 (dd, $J=10,4, 3,6$ Гц, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,47 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,40-3,27 (m, 2H), 2,12-1,86 (m, 4H), 1,01 (m, 4H); MS (ES+): 406,2 (M+1); MS (ES-): 404,2 (M-1).

Схема 450



Получение

(S)-(1-(4-((1'-циклобутил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (450d)

Стадия 1: Получение 1'-циклобутил-4-нитро-1'-H-1,4'-биимидазола (450a)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (960 мг, 6,07 ммоль) с 1-циклобутил-1H-имидазол-4-амином (37a) (919 мг, 6,70 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] 1'-циклобутил-4-нитро-1'-H-1,4'-биимидазол (450a) (1,03 г, 66% выход) в виде оранжевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,78 (p, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,47-2,27 (m, 4H), 1,93-1,65 (m, 2H).

Стадия 2: Получение 1'-циклобутил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-амина (450b)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1'-циклобутил-4-нитро-1'-H-1,4'-биимидазола (450a) (520 мг, 2,230 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная

подложка (157 мг, 0,223 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [24 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM 0-20%] 1'-циклобутил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-амин (450b) (247 мг, 55% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,66 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,49 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,70 (p, J=8,4 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,45-2,28 (m, 4H), 1,92-1,67 (m, 2H); MS (ES+): 204,1 (M+1).

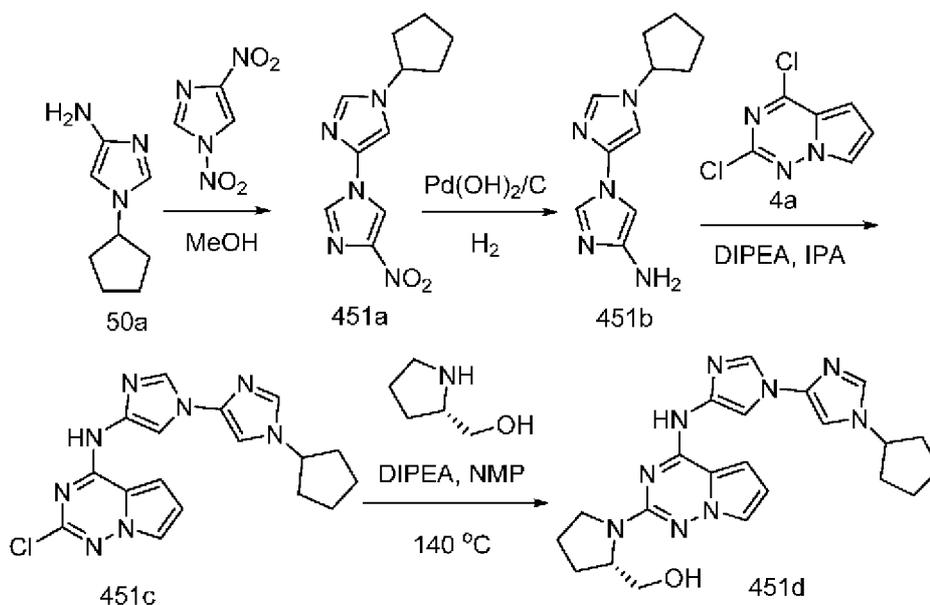
Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1'-циклобутил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (450c)

Соединение 450c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (228 мг, 1,213 ммоль) в 2-пропанол (8 мл) с использованием DIPEA (0,422 мл, 2,414 ммоль), 1'-циклобутил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-амин (450b) (245 мг, 1,205 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [24 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM 0-20%] 2-хлор-N-(1'-циклобутил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (450c) (350 мг, 82% выход) в виде желтого вспененного вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,29 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,39 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=4,4, 2,6 Гц, 1H), 4,77 (p, J=8,6 Гц, 1H), 2,47-2,36 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 2H); MS (ES+): 355,1 (M+1), 377,1 (M+Na).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1'-циклобутил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (450d)

Соединение 450d получали из 2-хлор-N-(1'-циклобутил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (450c) (100 мг, 0,282 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (181 мг, 1,79 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,2 мл, 1,16 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1'-циклобутил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (450d) (42 мг, 36% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,96 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,79 (p, J=8,4 Гц, 1H), 4,17 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=10,4, 3,7 Гц, 1H), 3,47 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,42-3,27 (m, 2H), 2,48-2,29 (m, 4H), 2,16-1,71 (m, 6H); MS (ES+): 420,2 (M+1); MS(ES-): 418,2 (M-1).

Схема 451



Получение (S)-(1-(4-((1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-

ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (451d)

Стадия 1: Получение 1'-циклопентил-4-нитро-1'-H-1,4'-биимидазола (451a)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (691 мг, 4,37 ммоль) с 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амином (50a) (651 мг, 4,31 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] 1'-циклопентил-4-нитро-1'-H-1,4'-биимидазол (451a) (637 мг, 60% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,92-7,73 (m, 2H), 4,63 (p, J=6,7 Гц, 1H), 2,28-2,05 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 4H), 1,75-1,58 (m, 2H); MS (ES $^+$): 248,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-амина (451b)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1'-циклопентил-4-нитро-1'-H-1,4'-биимидазола (451a) (632 мг, 2,56 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (135 мг, 0,192 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [24 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM 0-20%] 1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-амин (451b) (328 мг, 59% выход) в виде желтого сиропа; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,55 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,11 (d, J=6,2 Гц, 2H), 1,86-1,73 (m, 4H), 1,65 (p, J=5,4, 3,7 Гц, 2H); MS (ES $^+$): 218,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (451c)

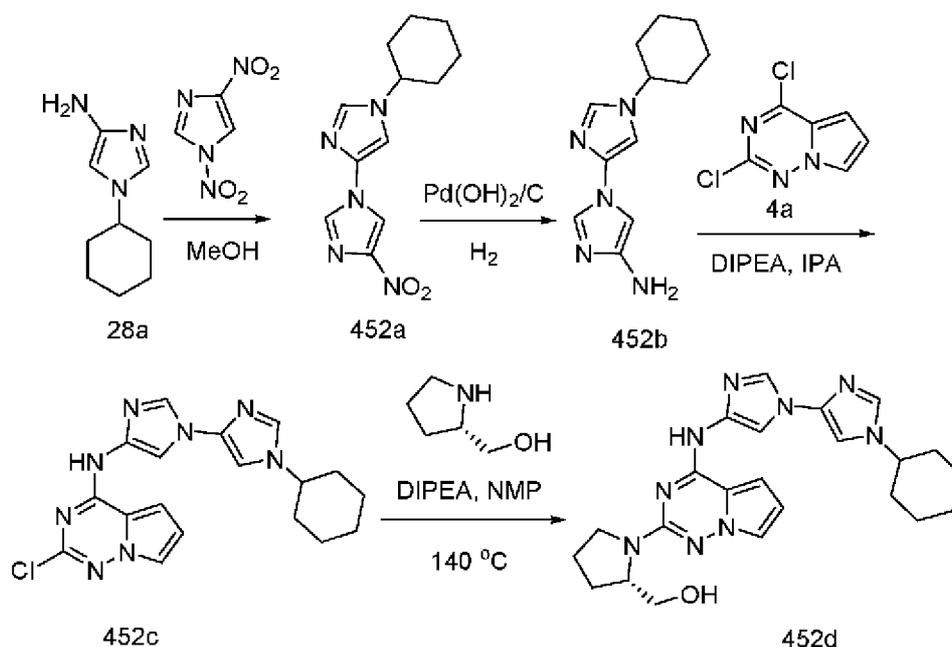
Соединение 451c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (290 мг,

1,542 ммоль) в 2-пропанол (8 мл) с использованием DIPEA (0,324 мл, 1,857 ммоль), 1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-бимимдазол]-4-амина (451b) (323 мг, 1,487 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 2,5 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-бимимдазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (451c) (252 мг, 46% выход) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,03 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,64 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,60 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,26-2,07 (m, 2H), 1,83 (q, $J=4,1, 2,5$ Гц, 4H), 1,73-1,53 (m, 2H); MS (ES+): 369,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-бимимдазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (451d)

Соединение 451d получали из 2-хлор-N-(1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-бимимдазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (451c) (102 мг, 0,277 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (185 мг, 1,83 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,169 мл, 0,967 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1'-циклопентил-1'-H-[1,4'-бимимдазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (451d) (64 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,49 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,83 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,53-7,36 (m, 1H), 7,11 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,61 (p, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,80 (dd, $J=10,4, 3,7$ Гц, 1H), 3,47 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,34 (q, $J=9,7, 8,3$ Гц, 2H), 2,25-1,99 (m, 4H), 1,99-1,76 (m, 6H), 1,67 (qd, $J=7,7, 6,7, 3,9$ Гц, 2H); MS (ES+): 434,2 (M+1); MS (ES-): 432,2 (M-1).

Схема 452



Получение (S)-(1-(4-((1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (452d)

Стадия 1: Получение 1'-циклогексил-4-нитро-1'Н-1,4'-биимидазола (452a)

Реакция 1,4-динитро-1Н-имидазола (550 мг, 3,48 ммоль) с 1-циклогексил-1Н-имидазол-4-амином (28a) (564 мг, 3,41 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] 1'-циклогексил-4-нитро-1'Н-1,4'-биимидазол (452a) (650 мг, 73% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,27 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,91-7,75 (m, 2H), 4,11 (tt, J=11,7, 3,8 Гц, 1H), 2,04 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,83 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,76-1,53 (m, 3H), 1,53-1,31 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 1H); MS (ES+): 262,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-амин (452b)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1'-циклогексил-4-нитро-1'Н-1,4'-биимидазола (452a) (645 мг, 2,469 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (142 мг, 0,202 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [24 г, при элюировании с помощью MeOH/DCM 0-20%] 1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-амин (452b) (425 мг, 74% выход) в виде желтого сиропа. MS (ES+): 232,2 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-хлор-N-(1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (452c)

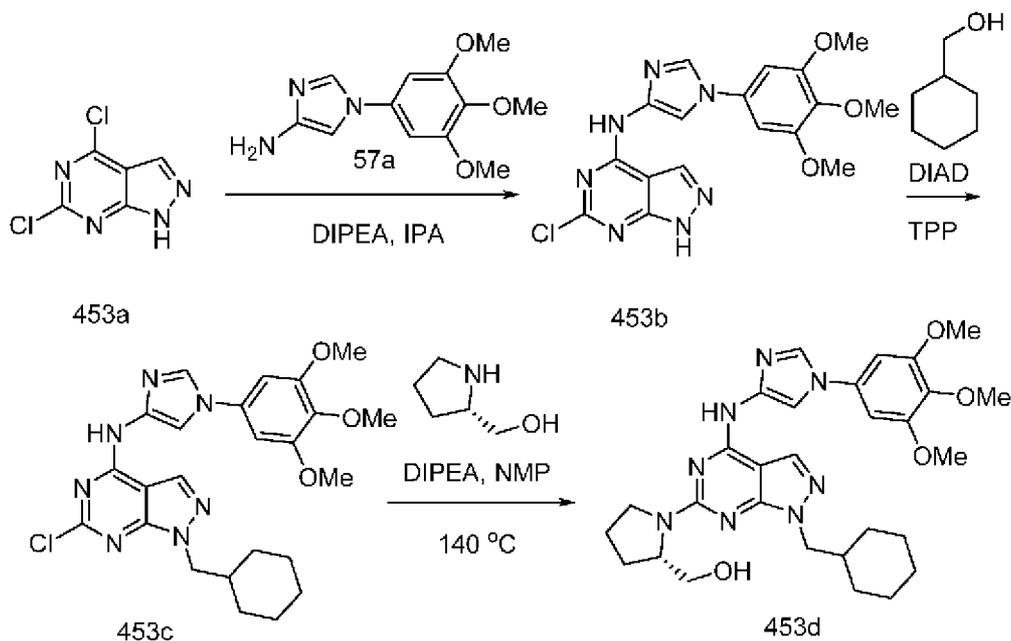
Соединение 452c получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (342 мг, 1,82 ммоль) в 2-пропанол (8 мл) с использованием DIPEA (0,34 мл, 1,93 ммоль), 1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-амин (452b) (420 мг, 1,82 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 4 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (452c) (184 мг, 27% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,01 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=3,5, 1,4 Гц, 2H), 7,65 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 4,09 (ddd, J=11,7, 7,9, 3,7 Гц, 1H), 2,04 (d, J=12,2 Гц, 2H), 1,83 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,77-1,58 (m, 3H), 1,40 (q, J=12,7 Гц, 2H), 1,24 (t, J=12,6 Гц, 1H); MS (ES+): 383,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(4-((1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (452d)

Соединение 452d получали из 2-хлор-N-(1'-циклогексил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (452c) (103 мг, 0,269 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (165 мг, 1,63 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,207 мл, 1,12 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом

реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((1'-циклогексил-1'-H-[1,4'-биимидазол]-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (452d) (59 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,52 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=4,5, 1,6$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=4,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,79 (dd, $J=10,4, 3,6$ Гц, 1H), 3,47 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,34 (t, $J=9,7$ Гц, 2H), 2,17-1,76 (m, 8H), 1,66 (m, 3H), 1,53-1,12 (m, 3H); MS (ES+): 448,2 (M+1); MS(ES-): 446,2 (M-1). Чистота по данным HPLC 97,62%.

Схема 453



Получение (S)-(1-(1-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (453d)

Стадия 1: Получение 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (453b)

Соединение 453b получали из 4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (453a) (455 мг, 2,41 ммоль) в 2-пропанол (20 мл) с использованием DIPEA (1,26 мл, 7,22 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (600 мг, 2,41 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (453b) (900 мг, 93% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 402,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 6-хлор-1-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (453c)

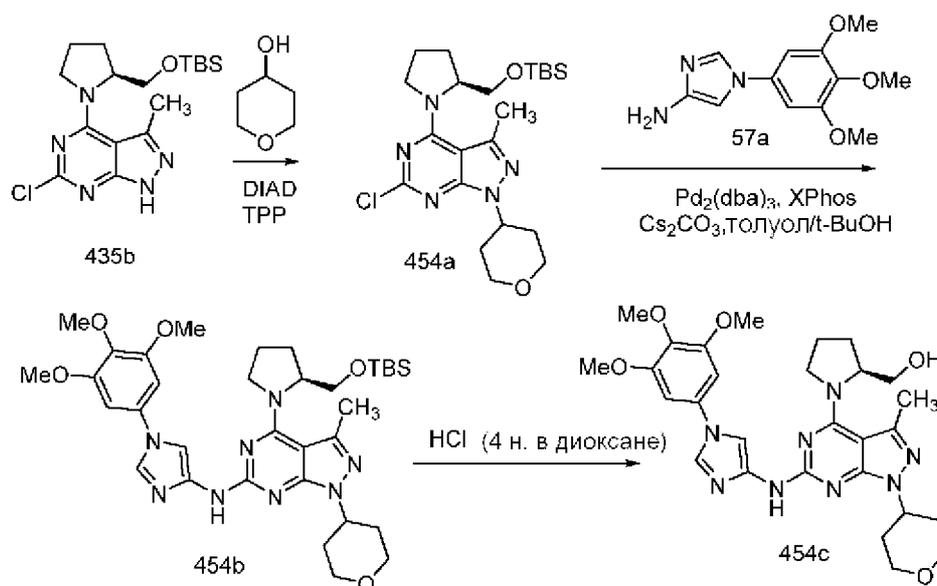
Соединение 453c получали из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-

4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (453b) (300 мг, 0,75 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (490 мг, 1,87 ммоль), циклогексилметанола (213 мг, 1,87 ммоль) и DIAD (0,36 мл, 1,87 ммоль) по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] 6-хлор-1-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (453c) (200 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 498,2 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (453d)

Соединение 453d получали из 6-хлор-1-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (453c) ((200 мг, 0,40 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (61 мг, 0,60 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,21 мл, 1,21 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой [стальная колонка C18, 250 мм×30 мм, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% TFA) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(1-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (453d) (35 мг, 15% выход), соль с TFA в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,86-10,52 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,35 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09-7,90 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,38-4,15 (m, 2H), 4,00 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,30 (m, 2H), 2,08-1,82 (m, 5H), 1,71-1,45 (m, 5H), 1,27-1,07 (m, 3H), 1,05-0,89 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -74,47 (от соли с TFA); MS (ES+): 563,3 (M+1); (ES-): 561,3 (M-1).

Схема 454



Получение (S)-(-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (454c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидина (454a)

Соединение 454a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирололо[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ола (201 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 дней по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидин (454a) (300 мг, 82% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 466,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидин-6-амин (454b)

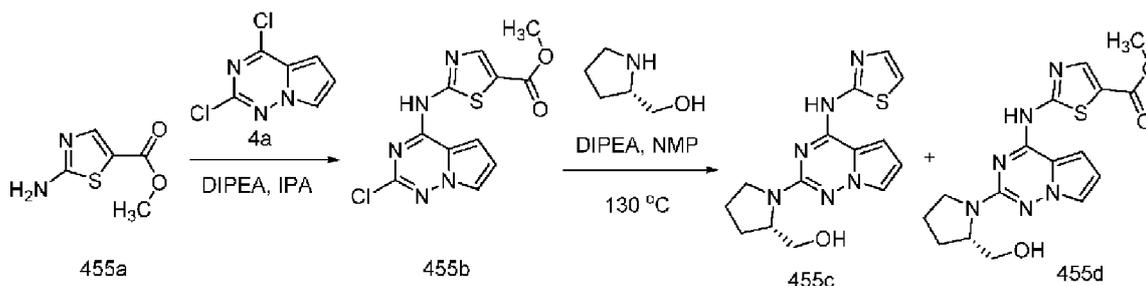
Соединение 454b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирололо[3,4-d]пиримидина (454a) (300 мг, 0,64 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (193 мг, 0,78 ммоль), дидиклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 123 мг, 0,26 ммоль), карбоната цезия (737 мг, 2,26 ммоль), Pd₂(dba)₃ (118 мг, 0,13 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью

колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (454b) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 679,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (454c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (454b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,16 мл, 0,64 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (454c) (34 мг, 10% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,21 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,10 (s, 1H), 7,88 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,13 (s, 2H), 4,86-4,75 (m, 2H), 4,71-4,65 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,15-1,94 (m, 6H), 1,86-1,77 (m, 2H); MS (ES⁺): 565,3 (M+1); Чистота по данным HPLC: 96,22%.

Схема 455



Получение (S)-1-(4-(тиазол-2-иламино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (455c) и (S)-метил-2-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилата (455d)

Стадия 1: Получение метил-2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилата (455b)

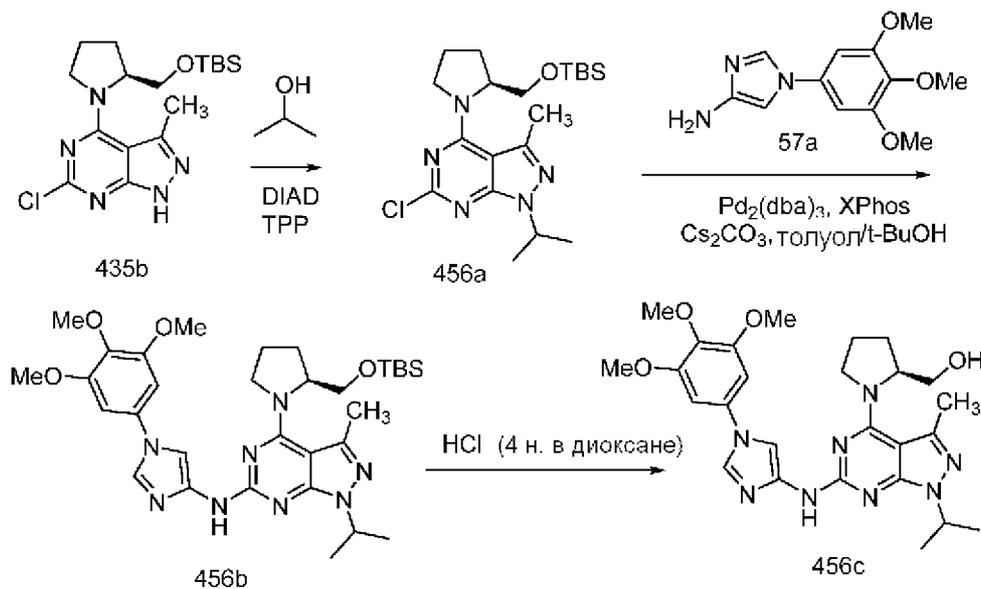
Соединение 455b получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (1,19 г, 6,32 ммоль) в 2-пропанол (30 мл) с использованием DIPEA (3,31 мл, 18,97 ммоль), метил-2-аминотиазол-5-карбоксилата (455a) (1 г, 6,32 ммоль; CAS# 6633-61-0) и с нагреванием при 90°C в течение 4 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после

обработки и фильтрования метил-2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилат (455b) (0,75 г, 38% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁻): 308,0 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-(тиазол-2-иламино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (455c) и (S)-метил-2-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилата (455d)

Соединения 455c и 455d получали из метил-2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилата (455b) (0,2 г, 0,65 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,19 мл, 1,937 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,34 мл, 1,94 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 60 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-(тиазол-2-иламино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (455c) (10 мг, 5% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества и (S)-метил-2-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилат (455d) (11 мг, 5% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; Данные для соединения 455c: ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 7,55 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 6,48 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,30-4,13 (m, 1H), 3,72 (dd, J=10,2, 3,5 Гц, 1H), 3,58 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,36 (dd, J=10,2, 8,1 Гц, 1H), 2,11-1,86 (m, 4H); MS (ES⁺): 317,1 (M+1); MS (ES⁻): 315,1 (M-1); Чистота по данным HPLC: 97,33%. Данные для соединения 455d: ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,58 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 6,53 (dd, J=4,6, 2,4 Гц, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (dd, J=10,3, 3,3 Гц, 2H), 3,50 (td, J=11,7, 10,3, 6,6 Гц, 2H), 2,18-1,77 (m, 4H). MS (ES⁺): 375,1 (M+1); MS (ES⁻): 373,1 (M-1); Чистота по данным HPLC: 92,43%.

Схема 456



Получение (S)-1-(1-(1-изопропил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (456c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-изопропил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (456a)

Соединение 456a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), пропан-2-ола (118 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-изопропил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (456a) (310 мг, 93% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 424,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-изопропил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (456b)

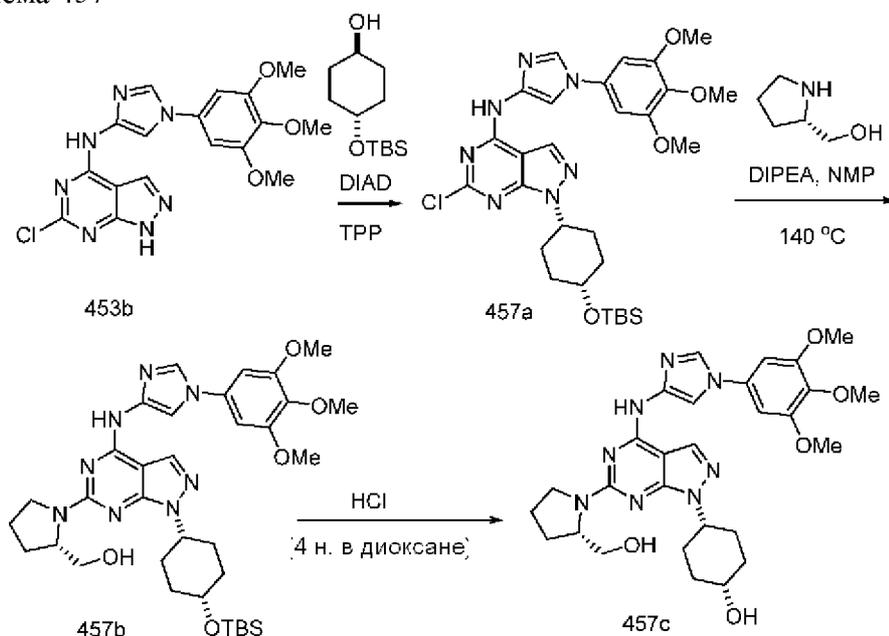
Соединение 456b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-изопропил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (456a) (310 мг, 0,73 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (219 мг, 0,88 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 139 мг, 0,29 ммоль), карбоната цезия (834 мг, 2,56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (134 мг, 0,15 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-изопропил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (456b) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 637,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-изопропил-3-метил-6-(((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (456c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-изопропил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (456b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,83 мл, 7,31 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-изопропил-3-метил-6-(((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (456c) (115 мг, 30% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,01 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,52 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,13-1,87 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 6H); MS (ES⁺): 523,3 (M+1); (ES⁻): 557,1 (M+Cl); Чистота по данным HPLC; 99,14%.

Схема 457



Получение (цис)-4-(6-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-(((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанола (457c)

Стадия 1: Получение 1-(((цис)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-6-

хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (457a)

Соединение 457a получали из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (453b) (300 мг, 0,75 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (587 мг, 2,24 ммоль), (транс)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексанола (516 мг, 2,24 ммоль) и DIAD (0,44 мл, 2,24 ммоль) по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (457a) (230 мг, 50% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 614,2 (M+1).

Стадия 2: Получение ((S)-1-(1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (457b)

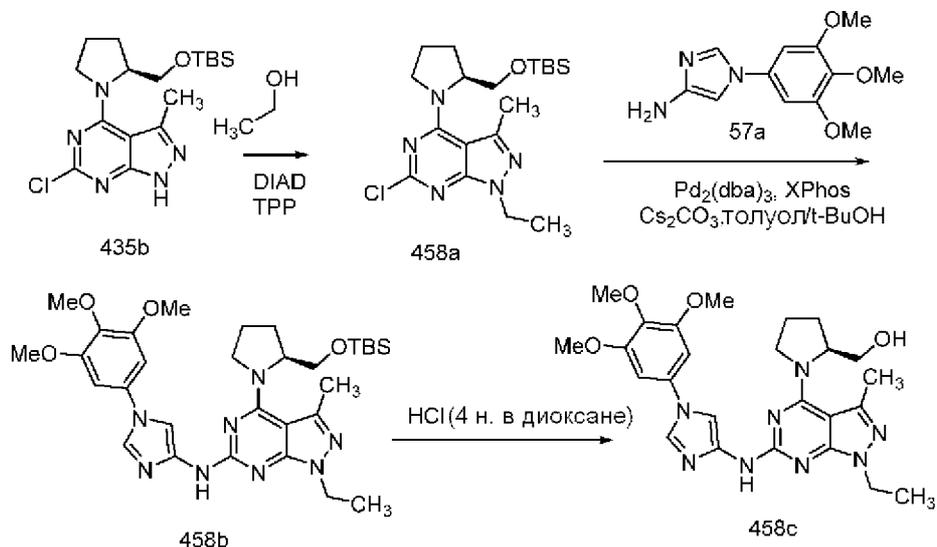
Соединение 457b получали из 1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (457a) (230 мг, 0,37 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (57 мг, 0,56 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,20 мл, 1,12 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] ((S)-1-(1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (457b) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 679,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (цис)-4-(6-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанола (457c)

К раствору ((S)-1-(1-((цис)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклогексил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (457b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,11 мл, 3,74 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, 250 мм×30 мм, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (цис)-4-(6-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (457c) (145 мг, 69% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92-11,23 (m, 1H, способный обмениваться с

D₂O), 8,67 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,97 (s, 2H, способный обмениваться с D₂O), 4,65-4,51 (m, 1H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,81-3,66 (m, 6H), 3,64-3,35 (m, 2H), 2,39-2,20 (m, 2H), 2,08-1,89 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 4H); MS (ES+): 565,3 (M+1); (ES-): 563,3 (M-1); Чистота по данным HPLC: 98,26%.

Схема 458



Получение (S)-(1-(1-этил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (458с)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-этил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (458а)

Соединение 458а получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), этанола (90 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-этил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (458а) (300 мг, 93% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 410,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-этил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (458b)

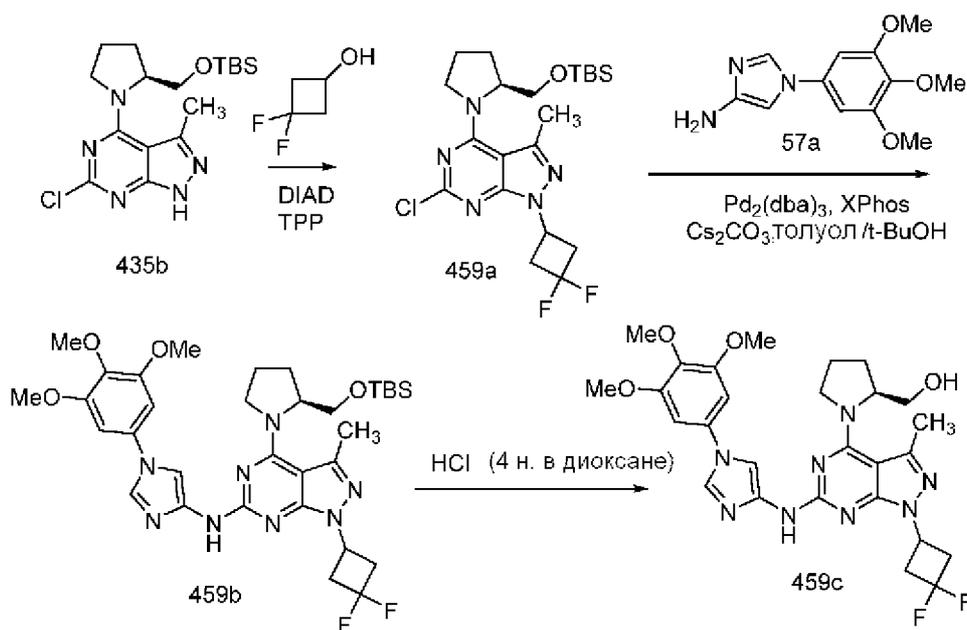
Соединение 458b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-этил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (458а) (300 мг, 0,73 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57а) (219 мг, 0,88 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 140 мг, 0,29 ммоль), карбоната цезия (834

мг, 2,56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (134 мг, 0,15 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-этил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (458b); MS (ES⁺): 623,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-этил-3-метил-6-(((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (458c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-этил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (458b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,83 мл, 7,31 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-этил-3-метил-6-(((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (458c) (78 мг, 21% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,02 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,22 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,92-3,85 (m, 8H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (ES⁺): 509,3 (M+1); чистота по данным HPLC: 97,14%.

Схема 459



Получение

(S)-(1-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-6-(((1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (459с)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (459а)

Соединение 459а получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (212 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (459а) (180 мг, 49% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 472,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (459b)

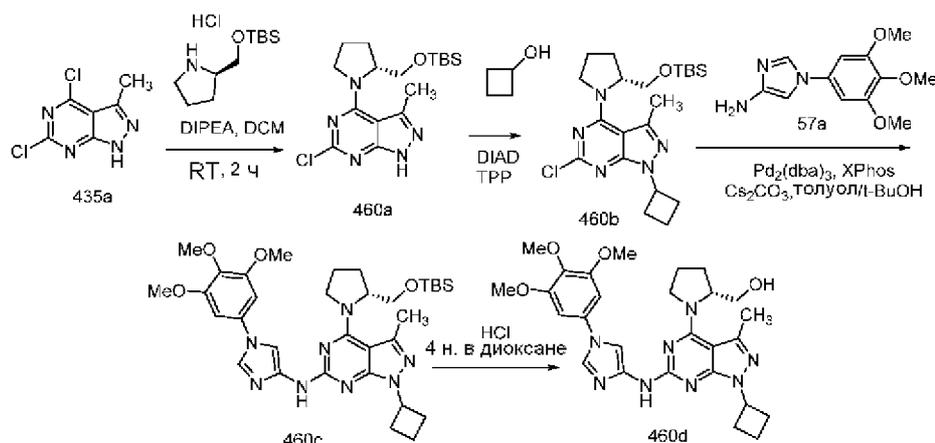
Соединение 459b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (459а) (180 мг, 0,38 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57а) (114 мг, 0,46 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 73 мг, 0,15 ммоль), карбоната цезия (435 мг, 1,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (70 мг, 0,076 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (11 мл, 2,67:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (459b); MS (ES⁺): 685,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (459с)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (459b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,953 мл, 3,81 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная

колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (459с) (51 мг, 23% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,13 (s, 2H), 5,28-5,15 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,09-1,87 (m, 4H); $^{19}\text{F NMR}$: (282 МГц, DMSO- d_6 , наблюдали две пары пиков) δ -81,77, -82,47, -97,52, -98,21; MS (ES $^+$): 571,3 (M+1); (ES $^-$): 605,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,71%.

Схема 460



Получение (R)-(1-(1-циклобутил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (460d)

Стадия 1: Получение (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (460a)

Соединение 460a получали из 4,6-дихлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435a) (1 г, 4,93 ммоль) в DCM (25 мл) с использованием (R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидингидрохлорида (1,24 г, 4,93 ммоль; CAS# 474774-33-9), DIPEA (2,58 мл, 14,78 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-70%] (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (460a) (1,5 г, 80% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES $^+$): 382,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (460b)

Соединение 460b получали из (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидина (460a) (350 мг, 0,92 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (601 мг, 2,29 ммоль), циклобутанола (165 мг, 2,29 ммоль), DIAD (0,445 мл, 2,29 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (460b) (350 мг, 88% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 436,2 (M+1).

Стадия 3: Получение (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (460c)

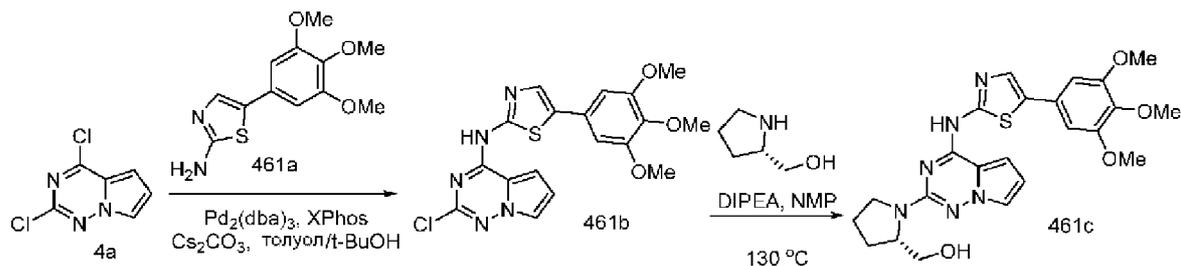
Соединение 460c получали из (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (460b) (350 мг, 0,80 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (240 мг, 0,96 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 153 мг, 0,32 ммоль), карбоната цезия (915 мг, 2,81 ммоль), Pd₂(dba)₃ (147 мг, 0,16 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 1:4) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (460c); MS (ES+): 649,3 (M+1).

Стадия 4: Получение (R)-(1-(1-циклобутил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (460d)

К раствору (R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (460c) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2,01 мл, 8,03 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (R)-(1-(1-циклобутил-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (460d) (85 мг, 20% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,02 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,26-5,14 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,50 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,11-1,96

(m, 3H), 1,94-1,76 (m, 3H); MS (ES+): 535,3 (M+1); (ES-): 533,2 (M-1).

Схема 461



Получение (S)-(1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (461c)

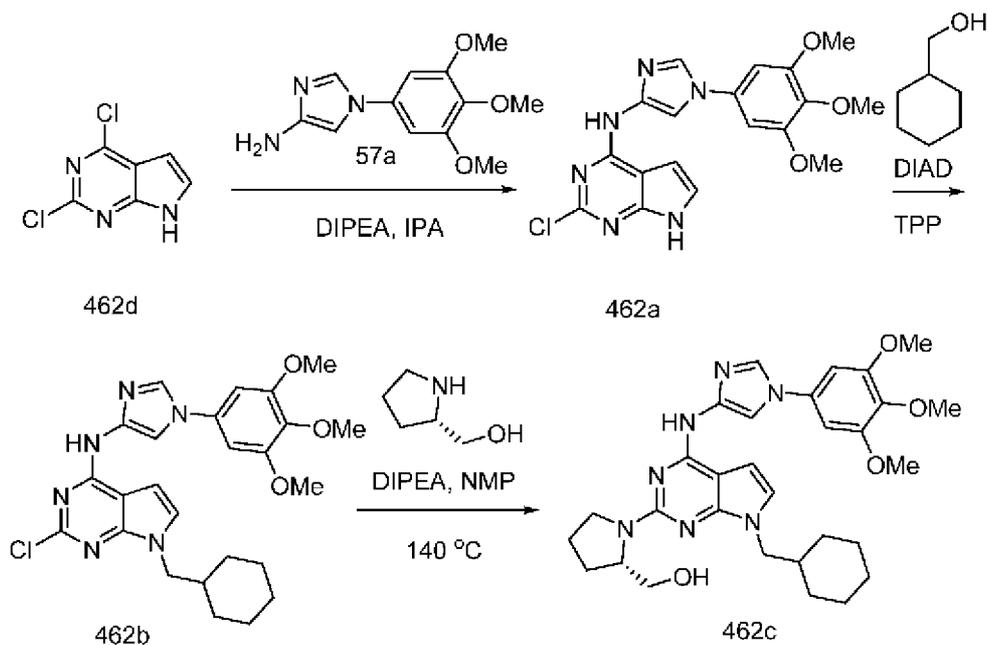
Стадия 1: Получение N-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-амин (461b)

Соединение 461b получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (70,6 мг, 0,38 ммоль), 5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-амин (461a) (50 мг, 0,98 ммоль; CAS# 1681084-05-8; получали по методике, описанной в публикации Chen, Lijuan and Wei, Yuquan in Faming Zhuanli Shenqing, 104418821), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 36 мг, 0,075 ммоль), карбоната цезия (214 мг, 0,66 ммоль), Pd₂(dba)₃ (34,4 мг, 0,04 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (5 мл, 4:1) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (4 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-50%] N-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-амин (461b) (0,06 г, 70% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 418,0, 420,0 (M+1); MS (ES-): 416,0, 418,1 (M-1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (461c)

Соединение 461c получали из N-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-амин (461b) (0,12 г, 0,29 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,09 мл, 0,862 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,150 мл, 0,862 ммоль) в NMP (2 мл) и n-гексана путем нагревания в микроволновом реакторе при 130°C в течение 60 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (461c) (0,01 г, 7% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,53 (dd, J=2,4, 1,5 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=4,5, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,50 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,46-4,29 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,45-3,27 (m, 2H), 2,19-1,82 (m, 4H); MS (ES+): 483,2 (M+1); MS (ES-): 481,2 (M-1).

Схема 462



Получение (S)-1-(7-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (462c)

Стадия 1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (462a)

Соединение 462a получали из 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (462d) (5 г, 26,6 ммоль) в 2-пропанол (50 мл) с использованием DIPEA (13,93 мл, 80 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (6,63 г, 26,6 ммоль) при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (462a) (1,5 г, 14% выход) в виде почти белого твердого вещества; MS (ES⁺): 400,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-хлор-7-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (462b)

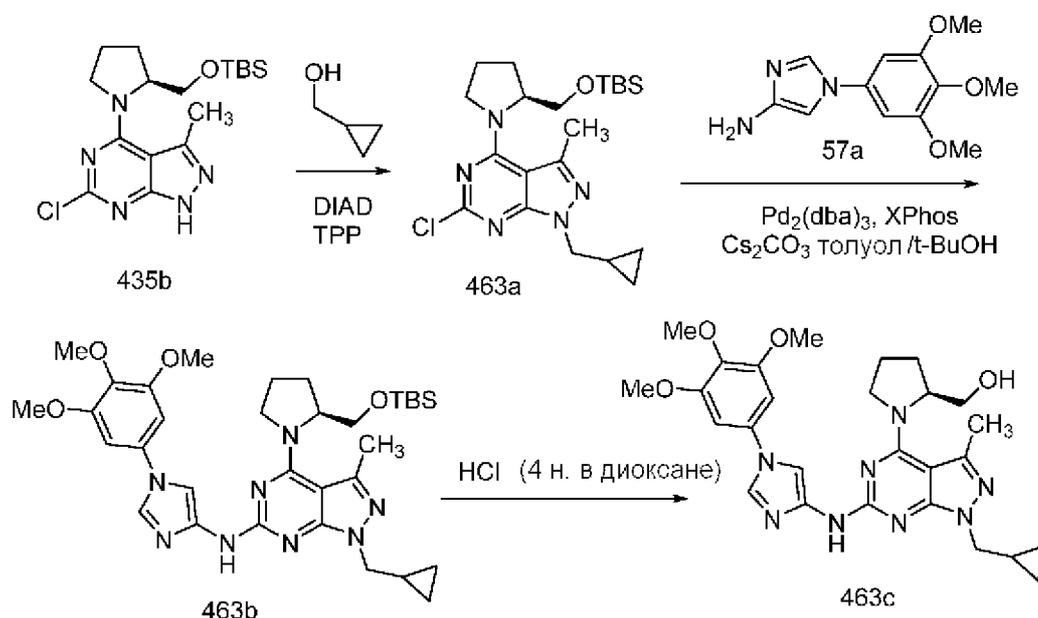
Соединение 462b получали из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (462a) (250 мг, 0,62 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (409 мг, 1,56 ммоль), циклогексилметанола (178 мг, 1,56 ммоль) и DIAD (0,30 мл, 1,56 ммоль) по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] 2-хлор-7-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (462b) (40 мг, 13% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 497,2 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(7-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола

(462c)

Соединение 462c получали из 2-хлор-7-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (462b) (68 мг, 0,14 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (21 мг, 0,21 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,72 мл, 0,41 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой [стальная колонка C18, 250 мм×30 мм, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% TFA) в диапазоне 0-100%] с последующей очисткой с помощью препаративной HPLC [стальная колонка C18, 250 мм×30 мм, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% TFA) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(7-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (462c) (6,4 мг, 8% выход), соль с TFA в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆ с D₂O) δ 8,45 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 4H), 2,12-1,96 (m, 4H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 3H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 3H), 1,05-0,93 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -74,37 (от соли с TFA); MS (ES⁺): 562,3 (M+1).

Схема 463



Получение (S)-(1-(1-(циклопропилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (463c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пирроло[3,4-d]пиримидина (463a)

Соединение 463a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пирроло[3,4-

d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (515 мг, 1,96 ммоль), циклопропилметанола (142 мг, 1,96 ммоль), DIAD (0,38 мл, 1,96 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (463a) (300 мг, 88% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 436,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (463b)

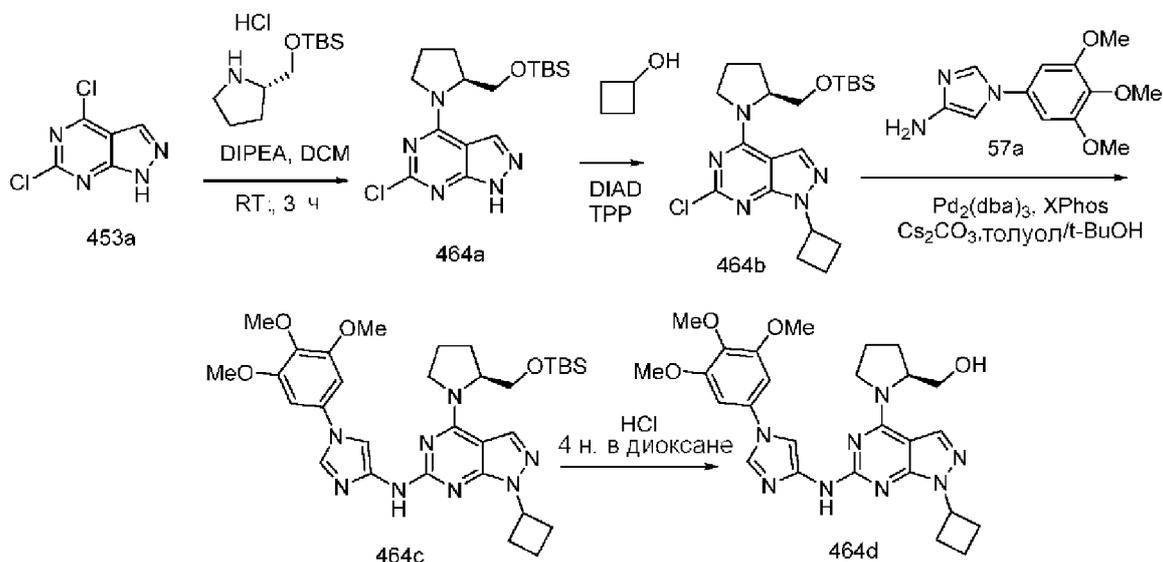
Соединение 463b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклопропилметил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (463a) (300 мг, 0,69 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (206 мг, 0,83 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 131 мг, 0,28 ммоль), карбоната цезия (785 мг, 2,41 ммоль), Pd₂(dba)₃ (126 мг, 0,14 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 1:4) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (463b); MS (ES⁺): 649,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-(циклопропилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (463c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (463b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,72 мл, 6,88 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-(циклопропилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (463c) (128 мг, 35% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,05 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,09 (s, 2H),

4,75-4,65 (m, 1H), 4,09 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,95-3,83 (m, 8H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,15-1,86 (m, 4H), 1,32-1,20 (m, 1H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H); MS (ES⁺): 535,3 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,43%.

Схема 464



Получение (S)-1-(1-(1-циклобутил-6-(((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (464d)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1H-пироло[3,4-d]пиримидина (464a)

Соединение 464a получали из 4,6-дихлор-1H-пироло[3,4-d]пиримидина (453a) (5 г, 26,5 ммоль) в DCM (25 мл) с использованием (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидингидрохлорида (6,66 г, 26,5 ммоль), DIPEA (13,86 мл, 79 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1H-пироло[3,4-d]пиримидин (464a) (8 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 368,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-1H-пироло[3,4-d]пиримидина (464b)

Соединение 464b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1H-пироло[3,4-d]пиримидина (464a) (350 мг, 0,95 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (624 мг, 2,38 ммоль), циклобутанола (171 мг, 2,38 ммоль), DIAD (0,46 мл, 2,38 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-

хлор-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (464b) (300 мг, 75% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 422,2 (M+1).

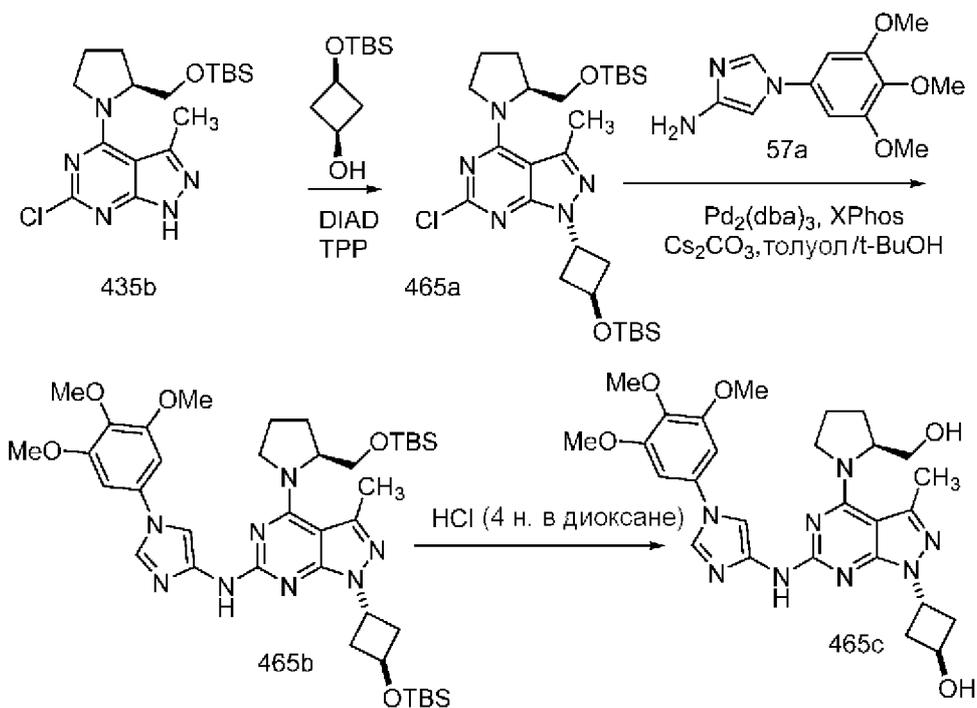
Стадия 3: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (464c)

Соединение 464c получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (464b) (300 мг, 0,71 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (213 мг, 0,85 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 136 мг, 0,28 ммоль), карбоната цезия (811 мг, 2,49 ммоль), Pd₂(dba)₃ (130 мг, 0,14 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 1:4) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (464c); MS (ES+): 635,3 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(1-циклобутил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (464d)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-циклобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (464c) (полученному выше на стадии 3) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,78 мл, 7,11 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-циклобутил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (464d) (174 мг, 47% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,48-10,05 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,06 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=2,6 Гц, 2H), 5,31-5,18 (m, 1H), 4,62-4,33 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,40 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,21-1,94 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 2H); MS (ES+): 521,3 (M+1); Чистота по данным HPLC: 97,54%.

Схема 465



Получение (транс)-3-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутанола (465c)

Стадия 1: Получение 1-((транс)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (465a)

Соединение 465a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (412 мг, 1,571 ммоль), (цис)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклобутанола (318 мг, 1,57 ммоль; CAS# 1408074-89-4), DIAD (0,31 мл, 1,57 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] 1-((транс)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (465a) (390 мг, 88% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 566,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-((транс)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (465b)

Соединение 465b получали из 1-((транс)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (465a) (390 мг, 0,69 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

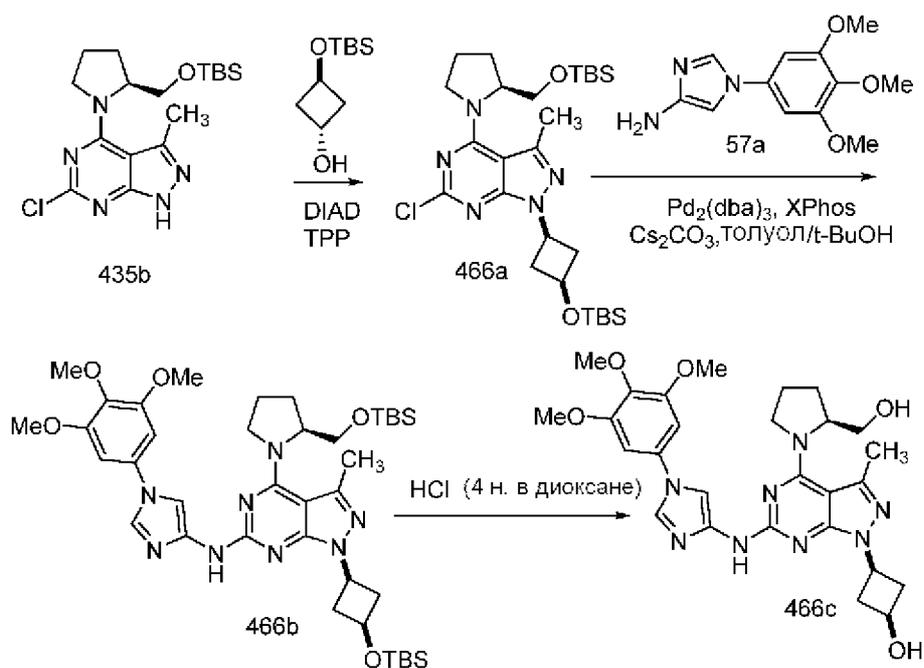
амин (57a) (206 мг, 0,83 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 131 мг, 0,28 ммоль), карбоната цезия (785 мг, 2,41 ммоль), Pd₂(dba)₃ (126 мг, 0,14 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 1:4) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%]

1-((транс)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (465b); MS (ES+): 779,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (транс)-3-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутанола (465c)

К раствору 1-((транс)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (465b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,722 мл, 6,89 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (транс)-3-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутанол (465c) (107 мг, 28% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,07 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,10 (s, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,48 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,13-1,85 (m, 4H); MS (ES+): 551,3 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,70%.

Схема 466



Получение (цис)-3-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутанола (466с)

Стадия 1: Получение 1-((цис)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (466а)

Соединение 466а получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (300 мг, 0,79 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (412 мг, 1,571 ммоль), (транс)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклобутанола (318 мг, 1,57 ммоль; CAS# 1408075-44-4), DIAD (0,31 мл, 1,57 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%]

1-((цис)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (466а) (380 мг, 85% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES⁺): 566,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-((цис)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (466b)

Соединение 466b получали из 1-((цис)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (466а) (380 мг, 0,671 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

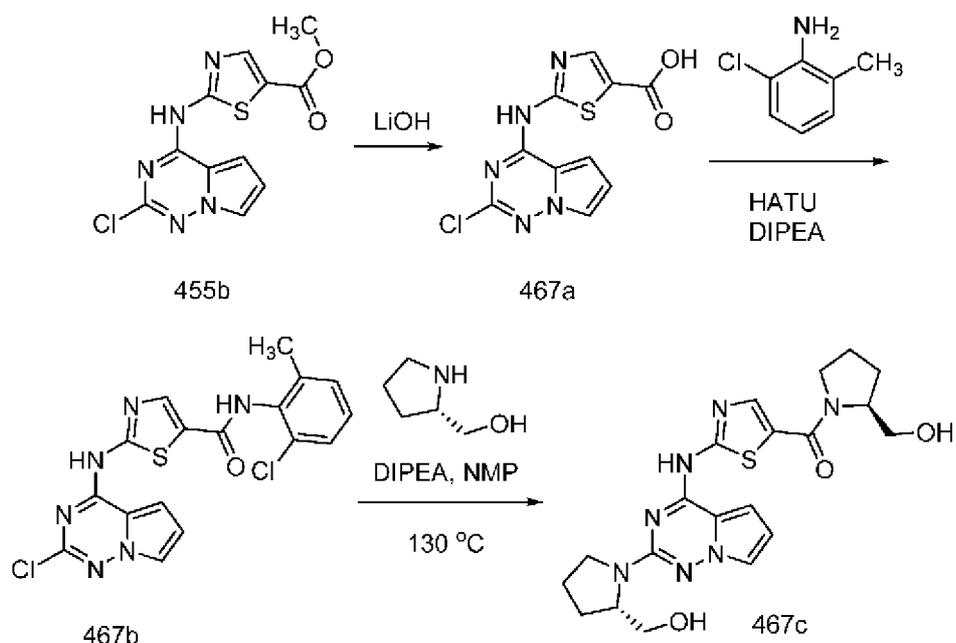
амин (57a) (201 мг, 0,81 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 128 мг, 0,27 ммоль), карбоната цезия (765 мг, 2,35 ммоль), Pd₂(dba)₃ (123 мг, 0,13 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (25 мл, 1:4) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%]

1-((цис)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (466b); MS (ES⁺): 779,4 (M+1).

Стадия 3: Получение (цис)-3-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутанола (466c)

К раствору 1-((цис)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (466b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,68 мл, 6,71 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (цис)-3-(4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклобутанол (466c) (76 мг, 21% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,07 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 4,75-4,63 (m, 3H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 4H); MS (ES⁺): 551,3 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,15%.

Схема 467



Получение ((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-ил)метанона (467c)

Стадия 1: Получение 2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (467a)

К раствору метил-2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилата (455b) (0,11 г, 0,36 ммоль) в THF/MeOH (6 мл, 1:1) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (0,12 г, 2,84 ммоль) в воде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 23 ч и выпаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в воде, подкисляли до pH~4 и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали 2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновую кислоту (467a) (0,10 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 296,0, 298,0 (M+1); MS (ES-): 294,0, 296,0 (M-1).

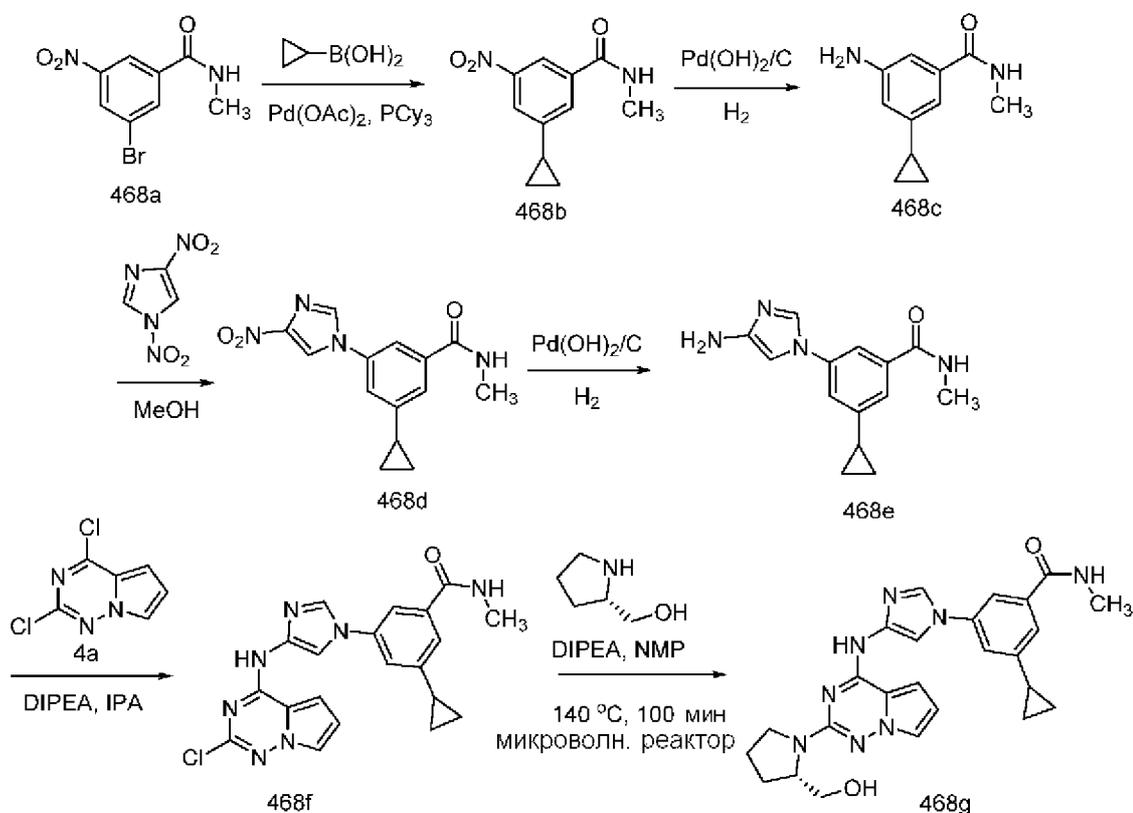
Стадия 2: Получение N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид (467b)

Соединение 467b получали из 2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (467a) (0,12 г, 0,41 ммоль) с использованием 2-хлор-6-метиланилина (0,07 мл, 0,61 ммоль), HATU (0,46 г, 1,22 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,22 ммоль) в DMF (4 мл) по методике, описанной на стадии 3 схемы 410. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании этилацетатом в гексане от 0 до 60%] N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид (467b) (0,05 г, 29% выход) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 420,9 (M+1).

Стадия 3: Получение ((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(2-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-ил)метанона (467с)

Соединение 467с получали из N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид (467b) (50 мг, 0,12 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,04 мл, 0,36 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,06 мл, 0,36 ммоль) в NMP (1 мл) и с нагреванием при 130°C в течение 60 мин по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] ((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)(2-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)тиазол-5-ил)метанон (467с) (12 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 3,85-3,27 (m, 8H), 2,14-1,77 (m, 8H); MS (ES+): 444,2 (M+1), 909,3 (2M+Na); MS (ES-): 442,2 (M-1). Чистота по данным HPLC: 95,36%.

Схема 468



Получение (S)-3-циклопропил-5-(4-((2-((2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-метилбензида (468g)

Стадия 1: Получение 3-циклопропил-N-метил-5-нитробензида (468b)

К раствору 3-бром-N-метил-5-нитробензамида (468a) (906 мг, 3,50 ммоль; CAS# 1375069-14-9), трициклогексилфосфина (103 мг, 0,367 ммоль), ацетата палладия(II) (67 мг, 0,298 ммоль) и н-гексанциклопропилбороновой кислоты (423 мг, 4,92 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли раствор K_3PO_4 (2,57 г, 12,11 ммоль) в воде (1,2 мл). Смесь дегазировали и заполняли аргоном и нагревали при 100°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании этилацетатом в гексанах в диапазоне 30-100%] и получали 3-циклопропил-N-метил-5-нитробензамид (468b) (626 мг, 81% выход) в виде желтого твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (dd, J=2,2, 1,5 Гц, 1H), 8,10 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (t, J=1,7 Гц, 1H), 2,81 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,30-2,08 (m, 1H), 1,17-1,01 (m, 2H), 0,87 (m, 2H); MS (ES+): 221,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 3-амино-5-циклопропил-N-метилбензамида (468c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-циклопропил-N-метил-5-нитробензамида (468b) (623 мг, 2,83 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (122 мг, 0,174 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 3-амино-5-циклопропил-N-метилбензамид (468c) (538 мг, 2,83 ммоль, 100% выход) в виде бледно-желтого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 191,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 3-циклопропил-N-метил-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамида (468d)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (500 мг, 3,16 ммоль) с 3-амино-5-циклопропил-N-метилбензамидом (468c) (538 мг, 2,83 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-циклопропил-N-метил-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамид (468d) (654 мг, 81% выход) в виде желтого твердого вещества; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,04 (dd, J=3,7, 1,6 Гц, 1H), 8,55-8,48 (m, 2H), 7,93 (dd, J=2,1, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (dt, J=6,3, 1,7 Гц, 2H), 2,82 (dd, J=4,5, 1,9 Гц, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,14-0,99 (m, 2H), 0,99-0,81 (m, 2H); MS (ES+): 287,1 (M+1).

Стадия 4: Получение 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-циклопропил-N-метилбензамида (468e)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-циклопропил-N-метил-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамида (468d) (650 мг, 2,27 ммоль) в MeOH (15 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (132 мг, 0,188 ммоль) в течение 3,5 ч, описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-циклопропил-N-метилбензамид (468e) (582 мг, 100% выход) в виде желтого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,89 (d,

$J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,11-0,95 (m, 2H), 0,88-0,78 (m, 2H); MS (ES+): 257,1 (M+1).

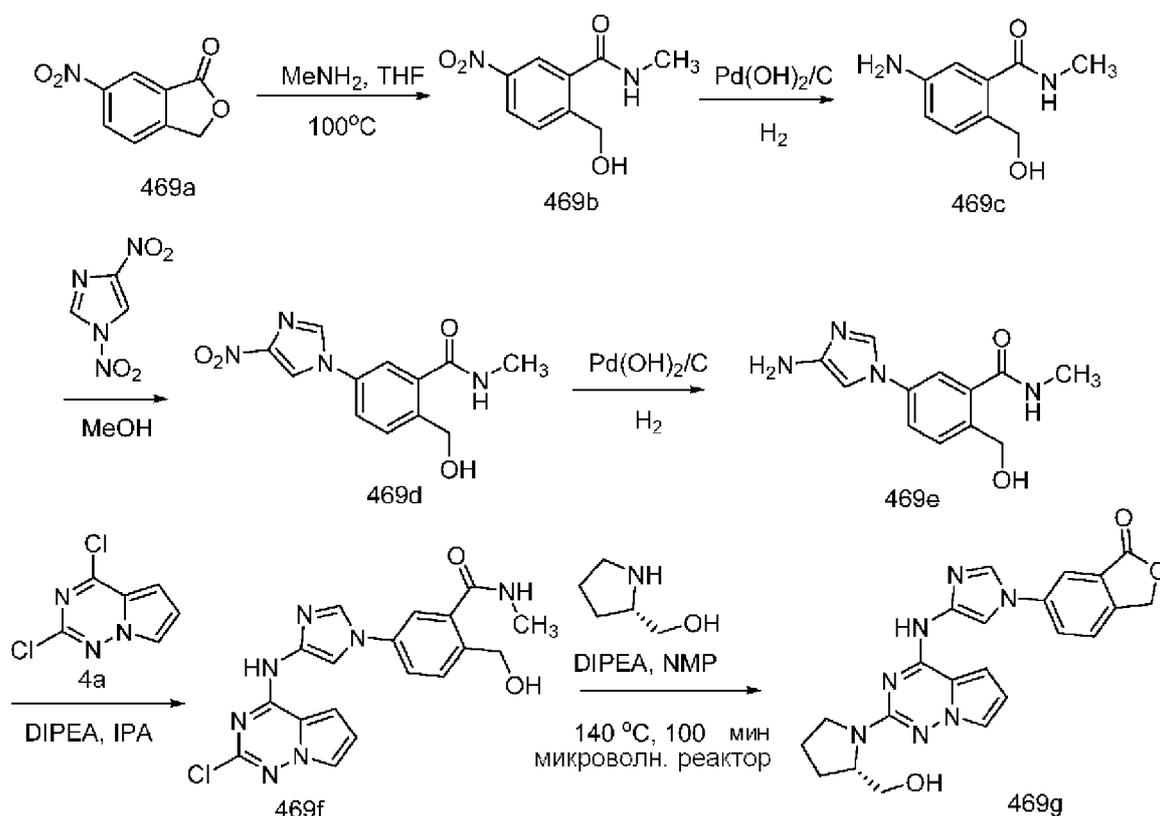
Стадия 5: Получение 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-циклопропил-N-метилбензамида (468f)

Соединение 468f получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (437 мг, 2,324 ммоль) в 2-пропанол (12 мл) с использованием DIPEA (0,405 мл, 2,321 ммоль), 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-циклопропил-N-метилбензамида (468e) (578 мг, 2,255 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-циклопропил-N-метилбензамид (468f) (323 мг, 35% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,61 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,31 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,54 (dt, $J=5,1, 1,7$ Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 2,87-2,78 (m, 3H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,11-1,02 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 2H); MS (ES+): 408,1 (M+1).

Стадия 6: Получение (S)-3-циклопропил-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-метилбензамида (468g)

Соединение 468g получали из 3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-5-циклопропил-N-метилбензамида (468f) (110 мг, 0,270 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (171 мг, 1,69 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,176 мл, 1,01 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-3-циклопропил-5-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-N-метилбензамид (468g) (35 мг, 28% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,72 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,62 (q, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,91 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,58 (dt, $J=10,4, 1,7$ Гц, 2H), 7,46 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=4,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,73 (dd, $J=10,1, 3,8$ Гц, 1H), 3,51 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,39 (dt, $J=10,0, 6,9$ Гц, 2H), 2,82 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,18-1,81 (m, 5H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,96-0,80 (m, 2H); MS (ES+): 473,2 (M+1); MS(ES-): 471,2 (M-1).

Схема 469



Получение (S)-6-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)изобензофуран-1(3H)-она (469g)

Стадия 1: Получение 2-(гидроксиметил)-N-метил-5-нитробензамида (469b)

К раствору метанамина (2 М в THF, 3 мл, 6,00 ммоль) добавляли 6-нитроизобензофуран-1(3H)-он (469a) (300 мг, 1,675 ммоль; CAS# 610-93-5) и нагревали при 75°C в герметизированной пробирке в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали 2-(гидроксиметил)-N-метил-5-нитробензамид (469b) (352 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,82-4,64 (m, 2H), 2,78 (d, $J=4,6$ Гц, 3H).

Стадия 2: Получение 5-амино-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамида (469c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 2-(гидроксиметил)-N-метил-5-нитробензамида (469b) (1,45 г, 6,90 ммоль) в MeOH (30 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (226 мг, 0,322 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью MeOH/DCM 0-30%] 5-амино-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамид (469c) (1,04 г, 84% выход) в виде желтого сиропа; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=8,1, 2,4$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,03 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,73 (d, $J=4,6$ Гц, 3H).

Стадия 3: Получение 2-(гидроксиметил)-N-метил-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-

ил)бензамида (469d)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (692 мг, 4,38 ммоль) с 5-амино-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамидом (469с) (842 мг, 4,67 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 2-(гидроксиметил)-N-метил-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамид (469d) (779 мг, 64% выход) в виде оранжевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,04 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,73 (dd, $J=8,0, 0,8$ Гц, 1H), 5,37 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,67 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,79 (d, $J=4,6$ Гц, 3H); MS (ES+): 277,1 (M+1).

Стадия 4: Получение 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамида (469е)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 2-(гидроксиметил)-N-метил-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамида (469d) (393 мг, 1,423 ммоль) в MeOH (15 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (97 мг, 0,138 ммоль) в течение 3,5 ч, описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамид (469е) (350 мг, 100% выход) в виде желтого вспененного вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=1,4$ Гц, 2H), 7,54 (t, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,77 (d, $J=4,6$ Гц, 3H). MS (ES+): 247,1 (M+1).

Стадия 5: Получение 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамида (469f)

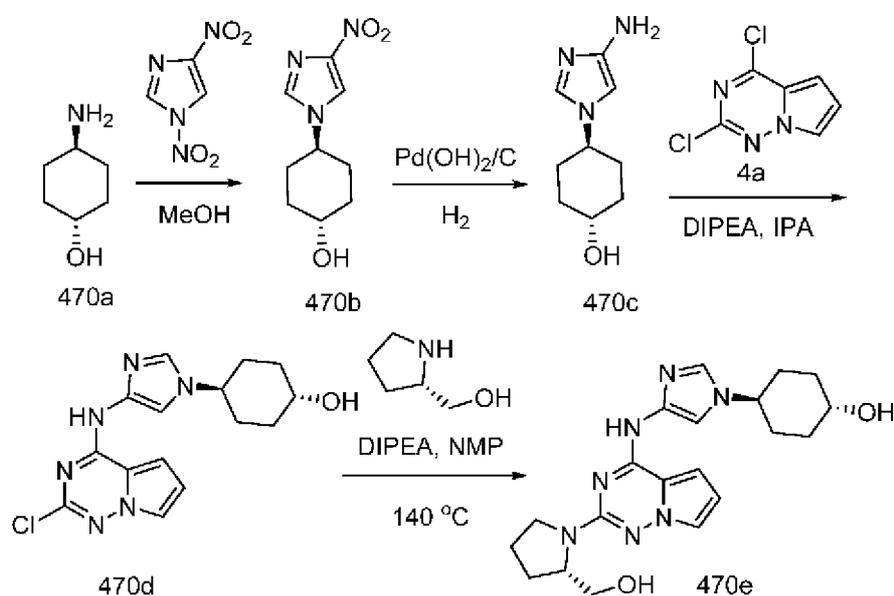
Соединение 469f получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4а) (267 мг, 1,42 ммоль) в 2-пропанол (8 мл) с использованием DIPEA (0,49 мл, 2,79 ммоль), 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамида (469е) (348 мг, 1,41 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3,5 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамид (469f) (405 мг, 72,0% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,48 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,68 (t, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,73 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 5,35 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,80 (d, $J=4,6$ Гц, 3H); MS (ES+): 398,1 (M+1).

Стадия 6: Получение (S)-6-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)изобензофуран-1(3H)-она (469g)

Соединение 469g получали из 5-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-метилбензамида (469f) (123 мг, 0,309 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (129 мг, 1,27 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-

амина (0,219 мл, 1,25 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18 (250 мм×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-6-(4-((2-(2-(гидроксиетил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)изобензофуран-1(3H)-он (469g) (22 мг, 17% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,20 (d, J=13,6 Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,37 (t, J=9,0 Гц, 2H), 1,98 (m, 4H); MS (ES⁺): 432,1 (M+1); MS (ES⁻): 430,1 (M-1).

Схема 470



Получение (транс)-4-(4-((2-((S)-2-(гидроксиетил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470e)

Стадия 1: Получение (транс)-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,08 г, 6,83 ммоль) с (транс)-4-аминоциклогексанолом (470a) (818 мг, 7,10 ммоль; CAS# 27489-62-9), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] (транс)-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексанол (470b) (1,0 г, 69% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,72 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 4H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,30 (m, 2H); MS (ES⁺): 212,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (транс)-4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу (транс)-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470b) (536 мг, 2,54 ммоль) в MeOH (20 мл) с использованием

гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (110 мг, 0,157 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало (транс)-4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексанол (470с) (460 мг, 100% выход) в виде бледно-желтого масла который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 182,2 (M+1).

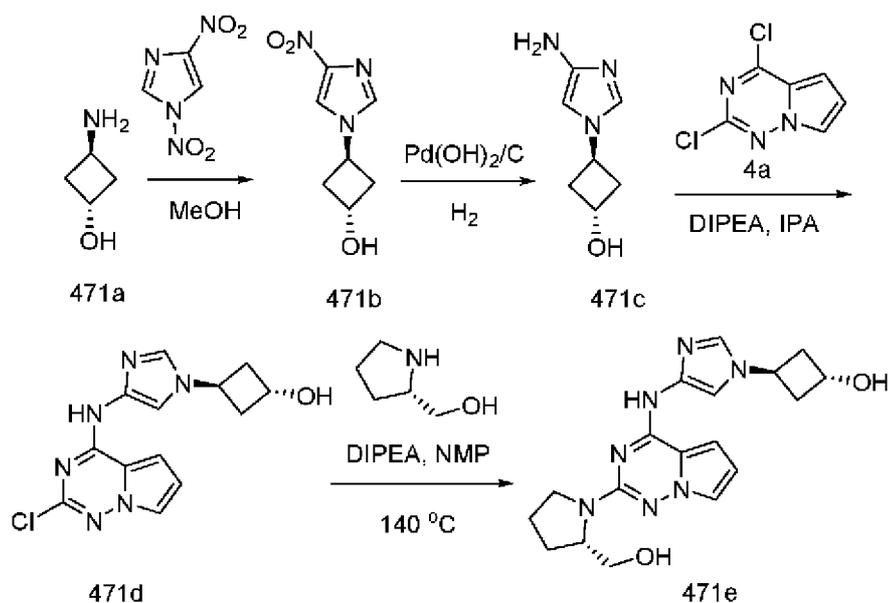
Стадия 3: Получение (транс)-4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470d)

Соединение 470d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (484 мг, 2,57 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (1,3 мл, 7,44 ммоль), (транс)-4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470с) (460 мг, 2,54 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования (транс)-4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексанол (470d) (563 мг, 67% выход) в виде серого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 7,72 (dd, J=2,6, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=4,4, 1,6 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 4,70 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,51 (d, J=4,0 Гц, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 2H), 1,33 (m, 2H); MS (ES+): 333,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (транс)-4-(4-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470e)

Соединение 470e получали из (транс)-4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексанола (470d) (117 мг, 0,352 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (174 мг, 1,72 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,196 мл, 1,12 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 100 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (транс)-4-(4-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексанол (470e) (55 мг, 39% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆, обмен с D₂O) δ 8,92 (s, 1H), 7,76 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=4,6, 2,4 Гц, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,66-3,48 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 8H), 1,50-1,21 (m, 2H); MS (ES+): 398,2 (M+1); MS (ES-): 396,2 (M-1).

Схема 471



Получение (транс)-3-(4-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471e)

Стадия 1: Получение (транс)-3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (726 мг, 4,59 ммоль) с (транс)-3-аминоциклобутанолгидрохлоридом (471a) (560 мг, 4,53 ммоль; CAS# 1205037-95-1) с использованием DIEA (0,865 мл, 4,95 ммоль) в MeOH (20 мл), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] (транс)-3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклобутанол (471b) (696 мг, 84% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,30 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H).

Стадия 2: Получение (транс)-3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу (транс)-3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471b) (390 мг, 2,129 ммоль в MeOH (20 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (110 мг, 0,157 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало (транс)-3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклобутанол (471c) (326 мг, 100% выход) в виде бледно-желтого масла который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES $^+$): 154,1 (M+1).

Стадия 3: Получение (транс)-3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471d)

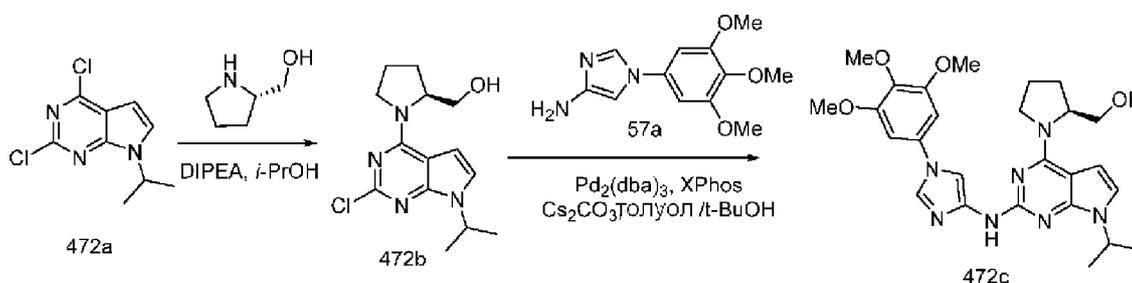
Соединение 471d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (414 мг, 2,202 ммоль) в 2-пропанол (8 мл) с использованием DIPEA (1,0 мл, 5,73 ммоль), (транс)-3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471c) (326 мг, 2,128 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после

обработки и фильтрования (транс)-3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанол (471d) (446 мг, 69% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,82-7,69 (m, 2H), 7,52 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J=4,4, 2,6$ Гц, 1H), 5,31 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,56-4,36 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,41 (m, 2H); MS (ES+): 305,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (транс)-3-(4-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471e)

Соединение 471e получали из (транс)-3-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанола (471d) (109 мг, 0,358 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (171 мг, 1,69 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,261 мл, 1,49 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 170 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (транс)-3-(4-((2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклобутанол (471e) (51 мг, 39% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6 , обмен с D_2O) δ 9,02 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=4,5, 1,5$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J=4,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,20-5,03 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 1H), 3,60 (dd, $J=10,3, 4,2$ Гц, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,06-1,75 (m, 4H); MS (ES+): 370,2 (M+1); MS (ES-): 368,2 (M-1).

Схема 472



Получение (S)-(1-(7-изопропил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (472c)

Стадия 1: Получение (S)-(1-(2-хлор-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (472b)

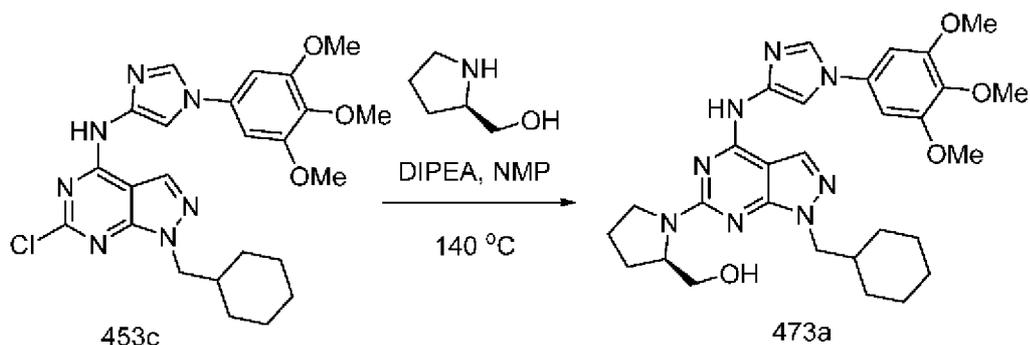
Соединение 472b получали из 2,4-дихлор-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (472a) (200 мг, 0,87 ммоль; CAS# 1227635-12-2) в IPA (5 мл) с использованием (S)-пирролидин-2-илметанола (88 мг, 0,87 ммоль), DIPEA (0,46 мл, 2,61 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-(1-(2-хлор-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-

d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (472b) (200 мг, 78% выход) в виде прозрачного масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,35 (s, 1H), 6,62 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,88-4,74 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,91-3,52 (m, 3H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,13-1,78 (m, 4H), 1,46-1,29 (m, 6H); MS (ES+): 295,1 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(7-изопропил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (472c)

Соединение 472c получали из (S)-(1-(2-хлор-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (472b) (200 мг, 0,68 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (57a) (203 мг, 0,81 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 129 мг, 0,27 ммоль), карбоната цезия (774 мг, 2,38 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (124 мг, 0,14 ммоль) в смеси *t*-BuOH/толуол (15 мл, 1:4) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-(1-(7-изопропил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (472c) (95 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98-10,34 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,57 (s, 1H), 7,81 (s, 1H, способный обмениваться с D_2O), 7,32 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,75 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,95-4,78 (m, 1H), 4,75-4,42 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,22-1,95 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 6H); MS (ES+): 508,3 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,94%.

Схема 473

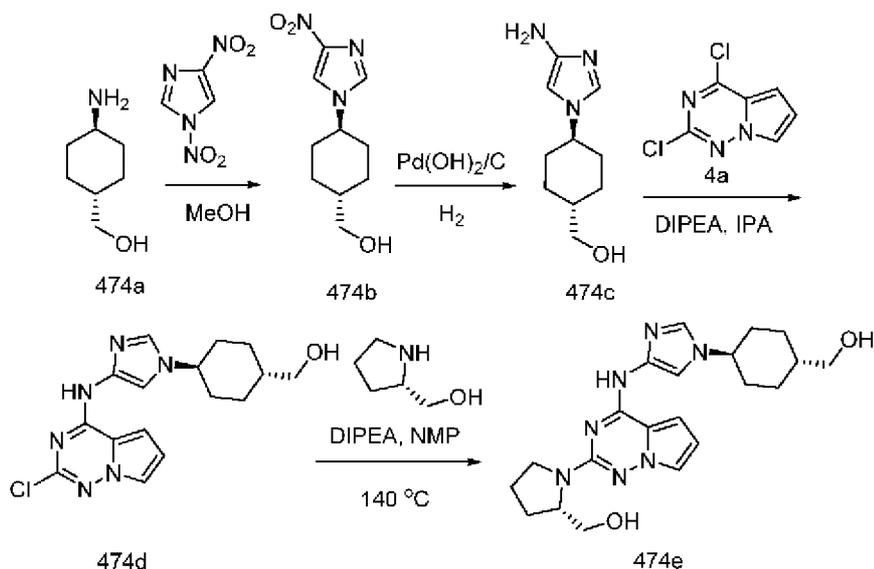


Получение (R)-(1-(1-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанола (473a)

Соединение 473a получали из 6-хлор-1-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амина (453c) (330 мг, 0,663 ммоль), (R)-пирролидин-2-илметанола (134 мг, 1,325 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,347 мл, 1,988 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2.

Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и н-гексан, препаративной HPLC с обращенной фазой [стальная колонка C18, 250 мм×30 мм, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% TFA) в диапазоне 0-100%] (R)-1-(1-(циклогексилметил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-2-ил)метанол (473a) (69 мг, 19% выход), соль с TFA в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,49 (m, 1H, способный обмениваться с D_2O), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 5,20 (brs, 1H, способный обмениваться с D_2O), 4,44-4,19 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,77-3,64 (m, 5H), 3,62-3,29 (m, 2H), 2,07-1,82 (m, 5H), 1,70-1,40 (m, 5H), 1,20-1,07 (m, 3H), 1,06-0,90 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -74,69 (от соли с TFA); MS (ES+): 563,3 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,67%.

Схема 474



Получение ((S)-1-(4-((1-((транс)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (474e)

Стадия 1: Получение ((транс)-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанола (474b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1 г, 6,33 ммоль) с ((транс)-4-аминоциклогексил)метанолгидрохлоридом (474a) (1,07 г, 6,46 ммоль; CAS# 1504-49-0) с использованием DIEA (1,1 мл, 6,30 ммоль) в MeOH (20 мл), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] ((транс)-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанол (474b) (961 мг, 67% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 , обмен с D_2O) δ 8,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,13 (m,

1H), 3,26 (d, J=6,2 Гц, 2H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,94-1,60 (m, 4H), 1,45 (t, J=10,2 Гц, 1H), 1,07 (m, 2H).

Стадия 2: Получение ((транс)-4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанола (474c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу ((транс)-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанола (474b) (400 мг, 1,776 ммоль) в MeOH (20 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (125 мг, 0,178 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало ((транс)-4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанол (474c) (347 мг, 100% выход) в виде желтого масла который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES+): 196,1 (M+1).

Стадия 3: Получение ((транс)-4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанола (474d)

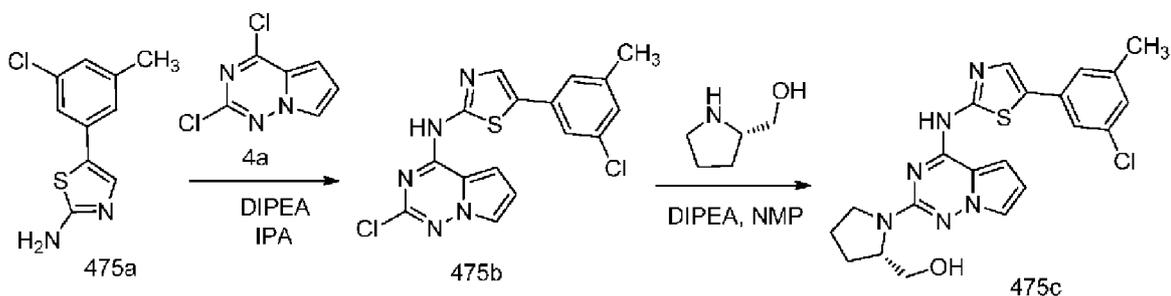
Соединение 474d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (355 мг, 1,888 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,9 мл, 5,15 ммоль), ((транс)-4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанола (474c) (347 мг, 1,777 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%] ((транс)-4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанол (474d) (518 мг, 84% выход) в виде желтого вспененного вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 7,72 (dd, J=2,6, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=4,4, 2,6 Гц, 1H), 4,49 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,17-0,97 (m, 2H); MS (ES+): 347,2 (M+1).

Стадия 4: Получение ((S)-1-(4-((1-((транс)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (474e)

Соединение 474e получали из ((транс)-4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)метанола (474d) (120 мг, 0,346 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (206 мг, 2,04 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,211 мл, 1,21 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 150 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] ((S)-1-(4-((1-((транс)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (474e) (71 мг, 50% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆, обмен с D₂O) δ 8,94 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,52 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4,40-4,19 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,39-3,21 (m, 4H), 2,24-2,04 (m, 2H), 2,04-1,69

(m, 8H), 1,47 (s, 1H), 1,10 (m, 2H); MS (ES+): 412,2 (M+1); MS (ES-): 410,2 (M-1). Чистота по данным HPLC: 97,50%.

Схема 475



Получение (S)-(1-(4-((5-(3-хлор-5-метилфенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (475с)

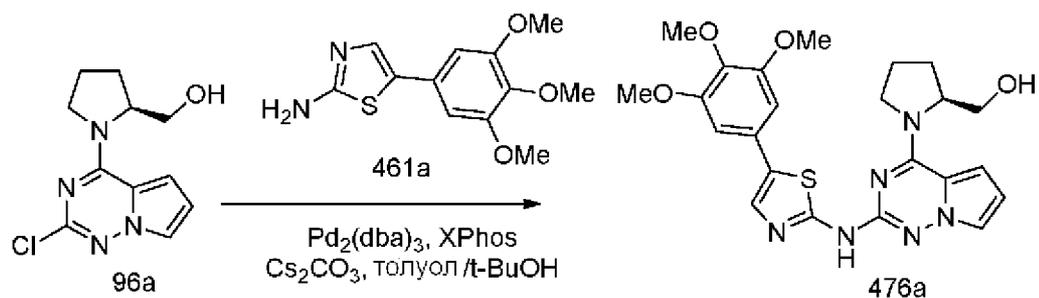
Стадия 1: Получение 5-(3-хлор-5-метилфенил)-N-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)тиазол-2-амина (475b)

Соединение 475b получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (42 мг, 0,22 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) с использованием DIPEA (0,12 мл, 0,67 ммоль), 5-(3-хлор-5-метилфенил)тиазол-2-амина (475a) (50 мг, 0,22 ммоль; CAS# 1935900-98-3) и с нагреванием при 90°C в течение 19 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 5-(3-хлор-5-метилфенил)-N-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)тиазол-2-амин (475b) (26 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,35 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H); MS (ES+): 377,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-(1-(4-((5-(3-хлор-5-метилфенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанола (475с)

Соединение 475с получали из 5-(3-хлор-5-метилфенил)-N-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)тиазол-2-амина (475b) (25 мг, 0,07 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (0,02 мл, 0,20 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,04 мл, 0,20 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM в диапазоне 0-20%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-(1-(4-((5-(3-хлор-5-метилфенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-2-ил)метанол (475с) (12 мг, 41% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (dd, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,50 (dd, J=4,5, 2,4 Гц, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 3H), 2,22-1,83 (m, 4H); MS (ES+): 441,1, 443,1 (M+1); MS (ES-): 439,1, 441,1 (M-1).

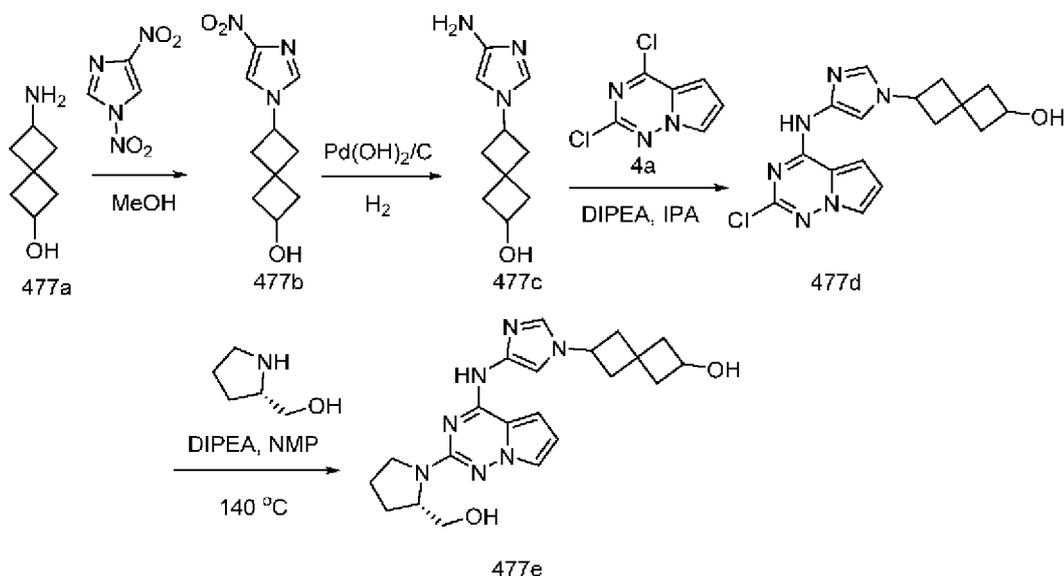
Схема 476



Получение (S)-1-(2-(2-((5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (476a)

Соединение 476a получали из (S)-1-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (96a) (200 мг, 0,68 ммоль), 5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-амин (461a) (203 мг, 0,81 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 0,08 г, 0,16 ммоль), карбоната цезия (0,451 г, 1,385 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,07 г, 0,08 ммоль) в смеси *t*-BuOH/толуол (12 мл, 1:4) и с нагреванием при 110°C в течение 21 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-1-(2-(2-((5-(3,4,5-триметоксифенил)тиазол-2-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (476a) (0,04 г, 20% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 6,95 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (dd, $J=4,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,83-4,69 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,84 (s, 7H), 3,67 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,30-1,84 (m, 4H); MS (ES⁺): 483,1 (M+1); MS (ES⁻): 481,1 (M-1). Чистота по данным HPLC: 98,89%.

Схема 477



Получение (S)-6-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477e)

Стадия 1: Получение 6-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (485 мг, 3,07 ммоль) с 6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ола (477a) (502 мг, 3,07 ммоль; CAS# 1820979-19-8) с использованием DIPEA (0,6 мл, 3,44 ммоль) в MeOH (20 мл), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 24 г, при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%] 6-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ол (477b) (587 мг, 86% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6 , обмен с D_2O) δ 8,50 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,71 (p, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,00 (p, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,42 (m, 5H), 2,27 (m, 1H), 1,90 (m, 2H).

Стадия 2: Получение 6-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 6-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477b) (295 мг, 1,322 ммоль) в MeOH (20 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (92 мг, 0,131 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 6-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ол (477c) (255 мг, 100% выход) в виде желтого масла который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 194,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 6-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477d)

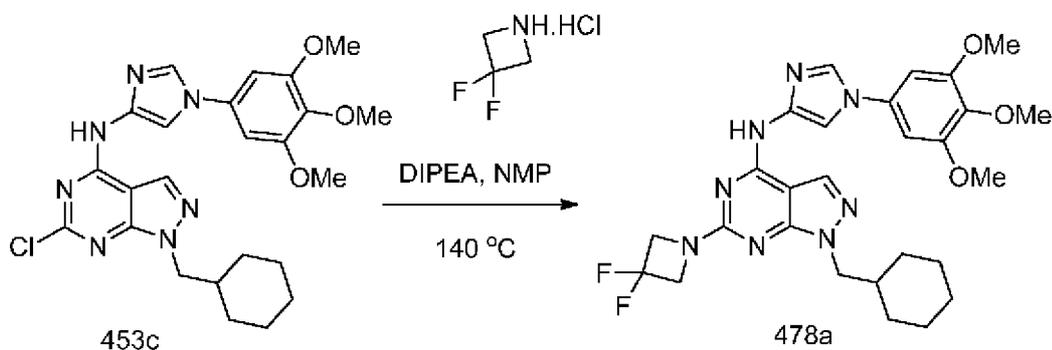
Соединение 477d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (251 мг, 1,335 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,6 мл, 3,44 ммоль), 6-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477c) (255 мг, 1,320 ммоль) и с нагреванием при 90°C в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и фильтрования 6-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ол (477d) (345 мг, 76% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=4,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,65 (p, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,00 (p, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 3H), 2,01-1,83 (m, 2H); MS (ES+): 345,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-6-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477e)

Соединение 477e получали из 6-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ола (477d) (109 мг, 0,316 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (151 мг, 1,49 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,196 мл, 1,12 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 220 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки

и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-6-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ол (477e), соль с HCl в виде белого твердого вещества; MS (ES+): 410,2 (M+1); MS (ES-): 408,2 (M-1). Чистота по данным HPLC: 97,68%. (72 мг, 57% выход), соль с HCl в виде светло-коричневого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆, обмен с D₂O) δ 8,88 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=4,5, 2,5 Гц, 1H), 4,84 (p, J=8,3 Гц, 1H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,60 (dd, J=10,3, 4,3 Гц, 1H), 3,53-3,26 (m, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 4H), 2,37-2,21 (m, 1H), 2,07-1,78 (m, 6H); MS (ES+): 410,2 (M+1); MS(ES-): 408,2 (M-1). Чистота по данным HPLC 97,68%.

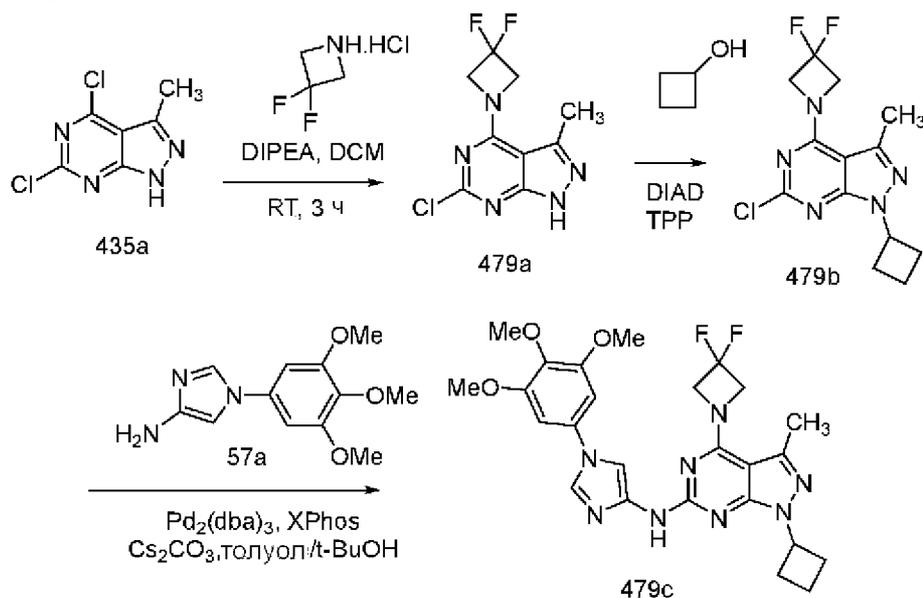
Схема 478



Получение 1-(циклогексилметил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (478a)

Соединение 478a получали из 6-хлор-1-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (453c) (200 мг, 0,40 ммоль), 3,3-дифторазетидингидрохлорида (156 мг, 1,21 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,21 мл, 1,21 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] 1-(циклогексилметил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (478a) (40 мг, 18% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,65 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,64-4,55 (m, 4H), 4,03 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,21-1,08 (m, 3H), 1,04-0,87 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -99,29; MS (ES+): 555,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 95,99%; Анализ: рассчитано для C₂₇H₃₂F₂N₈O₃. (HCl), 1,75(H₂O): C, 52,09; H, 5,91; Cl, 5,69; N, 18,00; Найдено: C, 52,19; H, 5,86; Cl, 5,48; N, 17,87.

Схема 479



Получение 1-циклобутил-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (479c)

Стадия 1: Получение 6-хлор-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (479a)

Соединение 479a получали из 4,6-дихлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435a) (549 мг, 2,70 ммоль) в DCM (5 мл) с использованием 3,3-дифторазетидингидрохлорида (350 мг, 2,70 ммоль), DIPEA (1,42 мл, 8,11 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-70%] 6-хлор-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (479a) (612 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 4,85 (t, J=12,4 Гц, 4H), 2,49 (s, 3H); MS (ES+): 260,0 (M+1).

Стадия 2: Получение 6-хлор-1-циклобутил-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (479b)

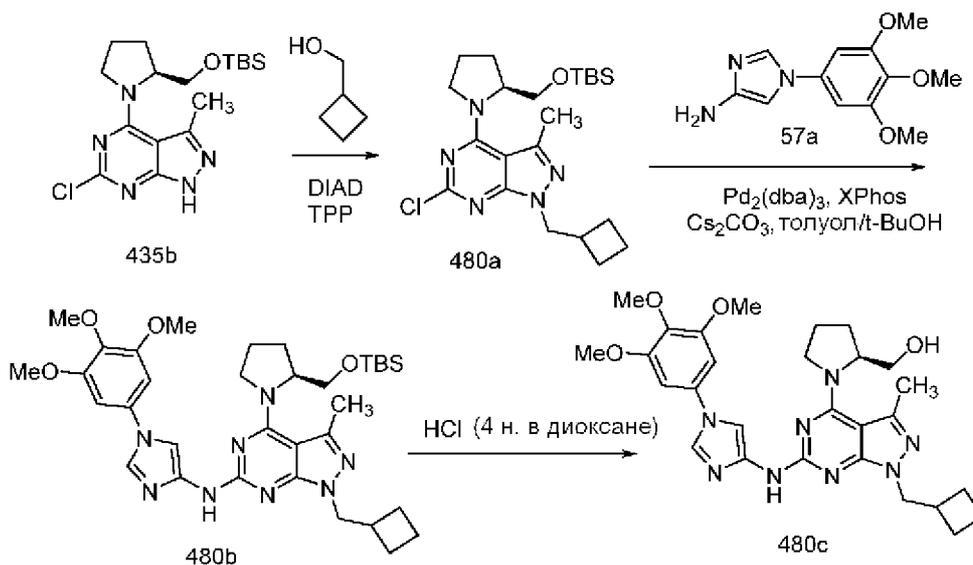
Соединение 479b получали из 6-хлор-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (479a) (300 мг, 1,16 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (758 мг, 2,89 ммоль), циклобутанола (208 мг, 2,89 ммоль), DIAD (0,56 мл, 2,89 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] 6-хлор-1-циклобутил-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (479b) (170 мг, 47% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 314,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 1-циклобутил-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин

(479с)

Соединение 479с получали из 6-хлор-1-циклобутил-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (479b) (270 мг, 0,86 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (57a) (257 мг, 1,03 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 164 мг, 0,34 ммоль), карбоната цезия (915 мг, 2,81 ммоль), Pd₂(dba)₃ (147 мг, 0,16 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (11 мл, 1 : 2,67) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] 1-циклобутил-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (479с) (2,5 мг, 1% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,27-5,14 (m, 1H), 4,86 (t, J=12,5 Гц, 4H), 3,90 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 МГц, DMSO-d₆) δ -99,17; MS (ES⁺): 527,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 93,08%.

Схема 480



Получение (S)-1-(1-(1-(циклобутилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (480с)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклобутилметил)-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (480a)

Соединение 480a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (350 мг, 0,92 ммоль) в THF (4 мл) с использованием

трифенилфосфина (601 мг, 2,29 ммоль), циклобутилметанола (197 мг, 2,29 ммоль), DIAD (0,445 мл, 2,291 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклобутилметил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (480a) (275 мг, 67% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 450,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклобутилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (480b)

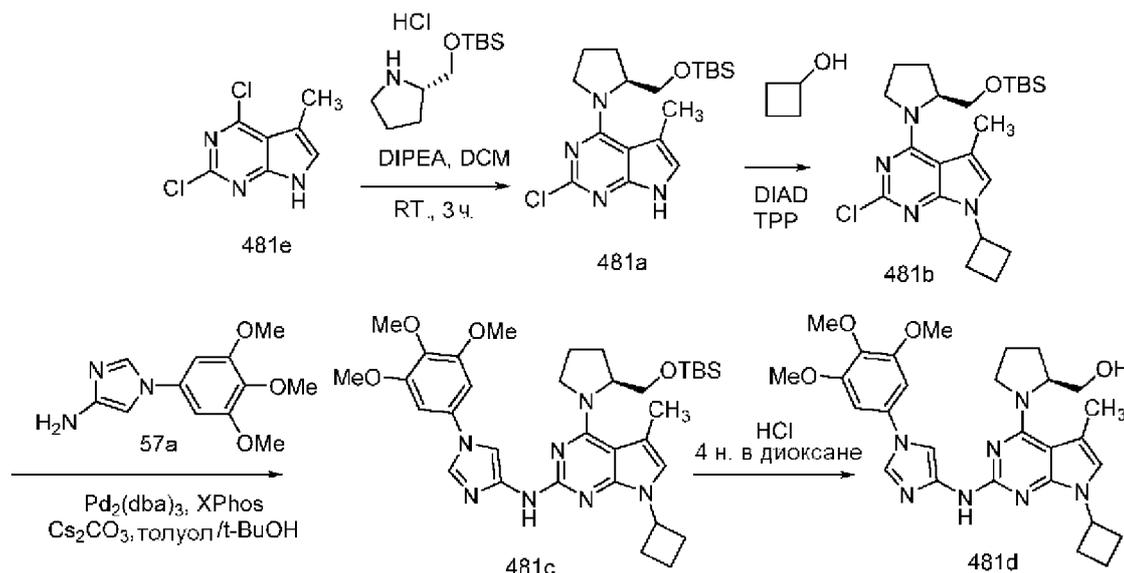
Соединение 480b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(циклобутилметил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (480a) (275 мг, 0,61 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (183 мг, 0,73 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 117 мг, 0,24 ммоль), карбоната цезия (697 мг, 2,14 ммоль), Pd₂(dba)₃ (112 мг, 0,122 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (11 мл, 1 : 2,67) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклобутилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (480b), MS (ES+): 663,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-(циклобутилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (480c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(циклобутилметил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (480b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2,29 мл, 9,16 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-(циклобутилметил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (480c) (21 мг, 6% выход), соль с HCl в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,06 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,10 (s, 2H),

5,58 (brs, 1H, способный обмениваться с D₂O), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,24 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,09-1,89 (m, 6H), 1,85-1,76 (m, 4H); MS (ES⁺) 549,3 (M+1); чистота по данным HPLC: 95,90%; Анализ: рассчитано для C₂₈H₃₆N₈O_{4,2,5}(HCl),3,25(H₂O): C, 48,16; H, 6,50; Cl, 12,69; N, 16,05; Найдено: C, 48,30; H, 6,26; Cl, 12,50; N, 16,05.

Схема 481



Получение (S)-(1-(7-циклобутил-5-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (481d)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (481a)

Соединение 481a получали из 2,4-дихлор-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (481e) (2 г, 9,90 ммоль; CAS# 1060815-86-2) в DCM (30 мл) с использованием (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидингидрохлорида (2,49 г, 9,90), DIPEA (5,19 мл, 29,7 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 96. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (24 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-70%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (481a) (2,6 г, 69% выход) в виде белого твердого вещества; MS (ES⁺): 381,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-7-циклобутил-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (481b)

Соединение 481b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (481a) (400 мг, 1,05 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (826 мг, 3,15 ммоль), циклобутанола (227 мг, 3,15 ммоль), DIAD (0,612

мл, 3,15 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-7-циклобутил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (481b) (77 мг, 17% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 435,2 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-7-циклобутил-5-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин (481c)

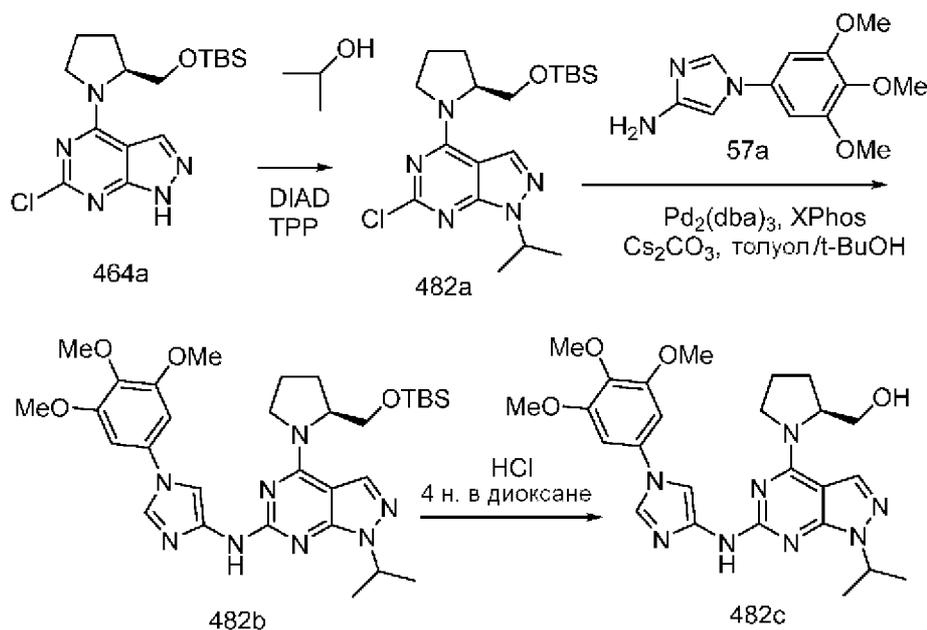
Соединение 481c получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-7-циклобутил-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (481b) (77 мг, 0,177 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (57a) (52,9 мг, 0,21 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 33,7 мг, 0,071 ммоль), карбоната цезия (202 мг, 0,62 ммоль), Pd₂(dba)₃ (32,4 мг, 0,035 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (13 мл, 1 : 2,7) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-7-циклобутил-5-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин (481c); MS (ES+): 648,4 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-(1-(7-циклобутил-5-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (481d)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-7-циклобутил-5-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-амин (481c) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,44 мл, 1,77 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%], затем с помощью препаративной ВЭЖХ [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% TFA) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(7-циклобутил-5-метил-2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (481d) (3 мг, 3% выход), соль с TFA в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,54 (s, 1H), 7,68 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,24 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 5,14-5,03 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65-3,63 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 2,01-1,89

(m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,95 (От соли с TFA); MS (ES+) 534,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 96,07%.

Схема 482



Получение (S)-1-(1-(1-изопропил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (482c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-изопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидина (482a)

Соединение 482a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидина (464a) (350 мг, 0,95 ммоль) в THF с использованием трифенилфосфина (624 мг, 2,378 ммоль), пропан-2-ола (143 мг, 2,38 ммоль), DIAD (0,46 мл, 2,38 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-изопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин (482a) (320 мг, 82% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 410,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (482b)

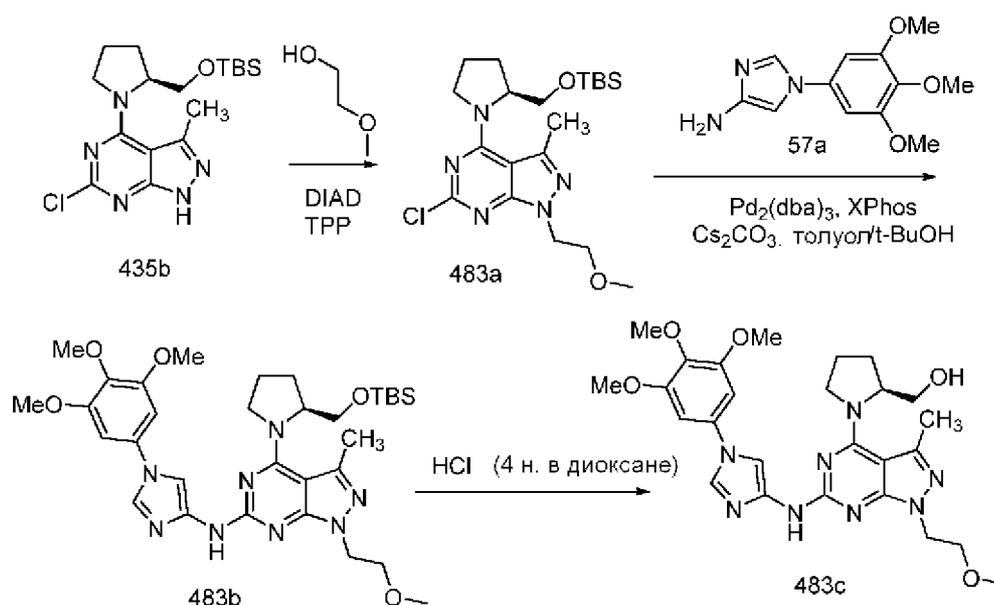
Соединение 482b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-изопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидина (482a) (320 мг, 0,78 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (233 мг, 0,94 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 149 мг, 0,31 ммоль), карбоната цезия (890 мг, 2,73 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (143 мг, 0,16 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (13 мл, 1 : 2,7) и с нагреванием при 110°C в

течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (482b) в виде желтого твердого вещества; MS (ES⁺): 623,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-(1-(1-изопропил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (482c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (482b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2,93 мл, 11,71 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] и получали (S)-(1-(1-изопропил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (482c) (140 мг, 35% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62-10,11 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 9,01 (s, 1H), 8,21-8,07 (m, 1H, способный обмениваться с D₂O), 7,96-7,86 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 2H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,67-4,34 (m, 1H), 4,03-3,83 (m, 8H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66-3,44 (m, 2H), 2,23-1,91 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 6H); MS (ES⁺): 509,3 (M+1); (ES⁻): 543,3 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,64%.

Схема 483



Получение (S)-(1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (483c)

Стадия 1: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (483a)

Соединение 483a получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (435b) (380 мг, 0,99 ммоль) в THF (4 мл) с использованием трифенилфосфина (652 мг, 2,49 ммоль), 2-метоксиэтанола (189 мг, 2,49 ммоль), DIAD (0,484 мл, 2,487 ммоль) и с перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи по методике, описанной на стадии 2 схемы 435. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [диоксид кремния (12 г), при элюировании с помощью EtOAc в гексане в диапазоне 0-60%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (483a) (400 мг, 91% выход) в виде прозрачного масла; MS (ES+): 440,2 (M+1).

Стадия 2: Получение (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (483b)

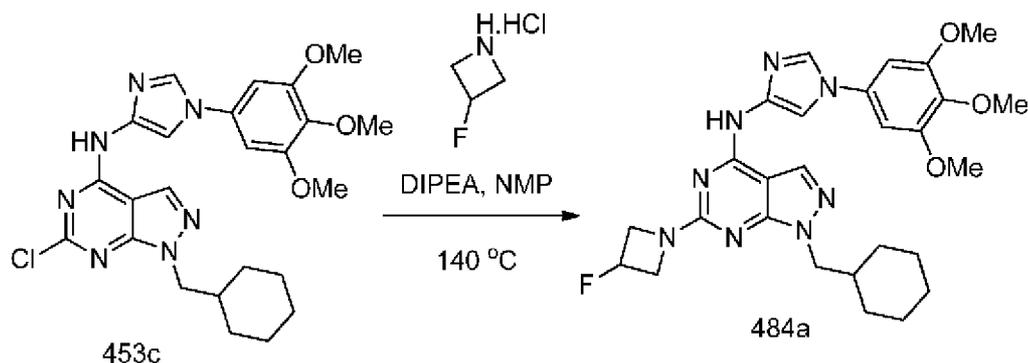
Соединение 483b получали из (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-6-хлор-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (483a) (400 мг, 0,91 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (295 мг, 1,18 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 173 мг, 0,364 ммоль), карбоната цезия (1037 мг, 3,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (166 мг, 0,18 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (11 мл, 1 : 2,67) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%] (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (483b) в виде желтого твердого вещества; MS (ES+): 653,3 (M+1).

Стадия 3: Получение (S)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанола (483c)

К раствору (S)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (483b) (полученному выше на стадии 2) в MeOH/DCM (10 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2,27 мл, 9,09 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-

100%] и получали (S)-1-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-6-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)метанол (483с) (99 мг, 20% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 9,10 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,10 (s, 2H), 4,69 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,36 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,95-3,81 (m, 8H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,15-1,86 (m, 4H); MS (ES+): 539,3 (M+1); (ES-): 573,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,40%.

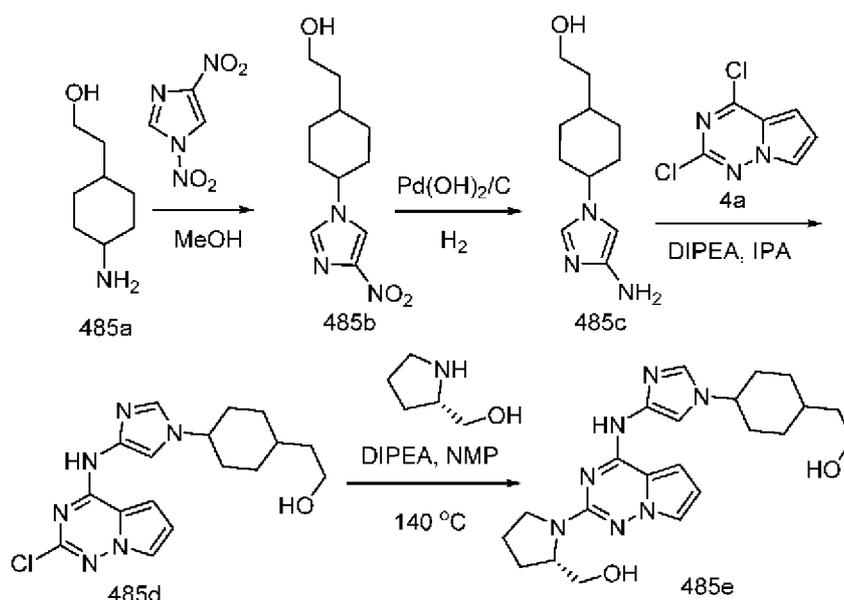
Схема 484



Получение 1-(циклогексилметил)-6-(3-фторазетидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (484a)

Соединение 484a получали из 6-хлор-1-(циклогексилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (453с) (200 мг, 0,40 ммоль), 3-фторазетидингидрохлорида (134 мг, 1,21 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,42 мл, 2,41 ммоль) в NMP (3 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 50 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] 1-(циклогексилметил)-6-(3-фторазетидин-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (484a) (49 мг, 23% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, J=1,7 Гц, 1H, способный обмениваться с D $_2$ O), 7,00 (s, 2H), 5,65-5,34 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 4,05 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 3H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 3H), 1,05-0,91 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO- d_6) δ -179,71; MS (ES+): 537,2 (M+1); (ES-): 535,2 (M-1); Чистота по данным HPLC: 96,91%.

Схема 485



Получение (S)-2-(4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485e)

Стадия 1: Получение 2-(4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,02 г, 6,45 ммоль) с 2-(4-аминоциклогексил)этанолом (485a) (1,03 г, 7,19 ммоль; CAS# 857831-26-6) в MeOH (20 мл), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), при элюировании смесью этилацетат/MeOH (9:1) в гексанах в диапазоне 50-100%]

2-(4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанол (485b) (1,17 г, 76% выход) в виде желтого сиропообразного вещества. $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (dd, $J=16,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=8,8, 1,5$ Гц, 1H), 4,38 (td, $J=5,0, 2,3$ Гц, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,62-1,33 (m, 4H), 1,15-0,96 (m, 1H).

Стадия 2: Получение 2-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 2-(4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485b) (410 мг, 1,714 ммоль) в MeOH (20 мл) с использованием гидроксида палладия на угле, 20 мас.% (в пересчете на сухое вещество), матричный углерод, влажная подложка (116 мг, 0,165 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 2-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанол (485c)

(359 мг, 100% выход) в виде желтого масла который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES+): 210,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485d)

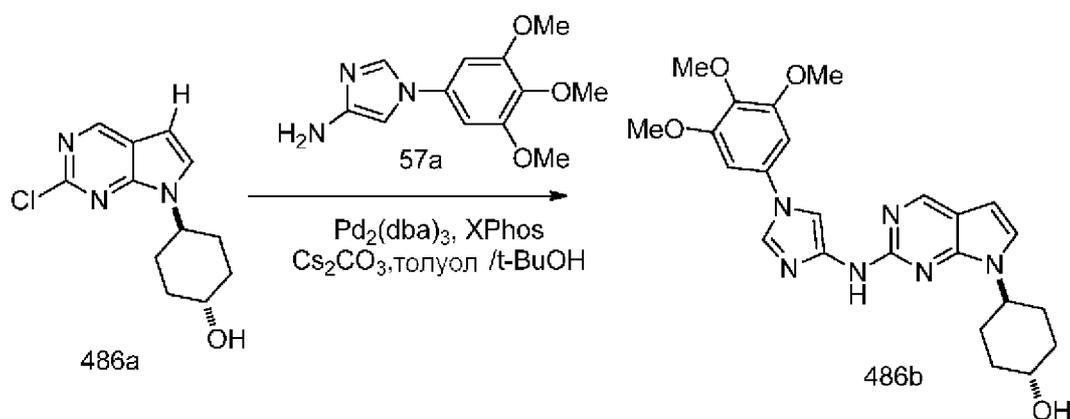
Соединение 485d получали из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (4a) (340 мг, 1,808 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) с использованием DIPEA (0,9 мл, 5,15 ммоль), 2-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485c) (359 мг, 1,715 ммоль) и с

нагреванием при 90°C в течение 4 ч по методике, описанной на стадии 1 схемы 183. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM (0-20%)] 2-(4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанол (485d) (531 мг, 86% выход) в виде желтого вспененного вещества. ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 7,76-7,64 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 6,72-6,64 (m, 1H), 4,44-4,31 (m, 1H), 4,18-3,99 (m, 1H), 3,46 (qd, J=6,5, 2,7 Гц, 2H), 2,05 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,00-1,73 (m, 4H), 1,73-1,57 (m, 2H), 1,52 (q, J=6,7 Гц, 2H), 1,37 (q, J=6,5 Гц, 1H), 1,12 (t, J=12,2 Гц, 1H); MS (ES⁺): 361,1 (M+1).

Стадия 4: Получение (S)-2-(4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485e)

Соединение 485e получали из 2-(4-(4-((2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанола (485d) (118 мг, 0,327 ммоль), (S)-пирролидин-2-илметанола (157 мг, 1,552 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,207 мл, 1,184 ммоль) в NMP (1,5 мл) и с нагреванием при 140°C в течение 150 мин в микроволновом реакторе по методике, описанной на схеме 2. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью MeOH в DCM (0-20%)], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (RediSep 250×30 мм), при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (S)-2-(4-(4-((2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)циклогексил)этанол (485e) (52 мг, 37% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (d, J=12,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,48 (t, J=1,9 Гц, 1H), 6,87 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,51 (dt, J=4,2, 1,8 Гц, 1H), 4,41-4,15 (m, 1H), 4,04 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,56 (dt, J=10,2, 4,9 Гц, 1H), 3,50-3,23 (m, 5H), 2,09 (d, J=11,3 Гц, 1H), 2,03-1,67 (m, 9H), 1,67-1,30 (m, 4H), 1,08 (q, J=12,3 Гц, 1H); MS (ES⁺): 426,2 (M+1); MS (ES⁻): 424,2 (M-1).

Схема 486



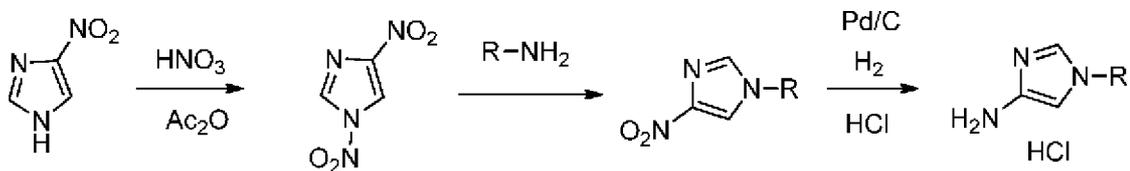
Получение (транс)-4-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-7H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанола (486b)

Соединение 486b получали из (транс)-4-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанола (486a) (389 мг, 1,55 ммоль; CAS#1621619-12-2), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амина (57a) (462 мг, 1,85 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos, 295 мг, 0,62 ммоль), карбоната цезия (1762 мг, 5,41 ммоль), Pd₂(dba)₃ (283 мг, 0,31 ммоль) в смеси t-BuOH/толуол (11 мл, 1 : 2,67) и с нагреванием при 110°C в течение 12 ч по методике, описанной на стадии 3 схемы 101. Это давало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), при элюировании с помощью DMA80 в DCM в диапазоне 0-50%], затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [стальная колонка C18, при элюировании с помощью ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) в диапазоне 0-100%] (транс)-4-(2-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклогексанол (486b) (48 мг, 7% выход), соль с HCl в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,89 (s, 1H), 8,82-8,72 (m, 1H), 7,87 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,66 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,68-4,51 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 6H), 1,46-1,27 (m, 2H); MS (ES⁺): 465,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 98,24%.

Часть 2: Синтез 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила), реагенты

Общая схема получения 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила),



Стадия 1: Получение 1,4-динитроимидазола

1,4-Динитроимидазол получали по методике, описанной в публикации Wuellner, Guido et al в PCT Int. Appl., 2010021409, 25 Feb 2010 или в публикации Huibin Zhang et al; в Chem Biol Drug Des 2015; 85: 79-90.

Примечание: 1,4-Динитроимидазол является высококалорийным, полустабильным веществом и его следует хранить в морозильнике всегда, когда его не используют. Термодинамические исследования показали, что оно при 35°C в адиабатических условиях может выделять количество энергии, достаточное для взрыва, при использовании этого вещества всегда следует соблюдать особую осторожность.

Стадия 2: Получение 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила)

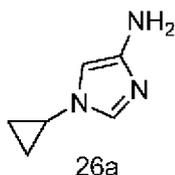
1,4-Динитро-1Н-имидазол (1 ммоль) добавляли к раствору амина (1 ммоль) в MeOH (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и получали 3-замещенный-(4-нитро-1Н-имидазол-1-ил) в виде твердого вещества.

Стадия 3: Получение 3-замещенного-(4-амино-1Н-имидазол-1-ила),

Раствор 3-замещенного-(4-нитро-1Н-имидазол-1-ила) (1 ммоль) в метаноле (5 мл)

гидрировали с использованием 10% палладия на угле в качестве катализатора при 15 фунт-сила/дюйм² до завершения реакции (2-16 ч). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали и получали 3-замещенный-(4-амино-1H-имидазол-1-ил) в виде масла или твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Маслообразный остаток или твердый 3-замещенный-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил) растворяли в 3 М HCl в метаноле, перемешивали в течение 1 ч и концентрировали в вакууме и получали 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), в виде соли с HCl.

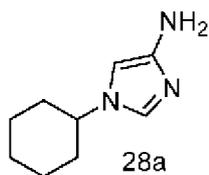
Получение 1-циклопропил-1H-имидазол-4-амина (26a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2 г, 12,65 ммоль) с циклопропиламин (0,89 мл, 12,65 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 1:1 смеси гексаны-этилацетат) 1-циклопропил-4-нитро-1H-имидазол (1,75 г, 90% выход); ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,66 (tt, J=7,5, 3,9 Гц, 1H), 1,17-1,05 (m, 2H), 1,05-0,90 (m, 2H); MS (ES⁺): 154,2 (M+1), 176,2 (M+Na).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-циклопропил-4-нитро-1H-имидазола (1,75 г, 11,43 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-циклопропил-1H-имидазол-4-амин (26a) (1,41 г, 100% выход) в виде маслообразного остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁺): 124,2 (M+1).

Получение 1-циклогексил-1H-имидазол-4-амина (28a)

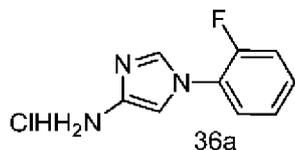


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2 г, 12,65 ммоль) с циклогексиламин (1,45 мл, 12,65 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью 1:1 смеси гексаны-этилацетат) 1-циклогексил-4-нитро-1H-имидазол (1,38, 56% выход); ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57-8,46 (m, 1H), 8,02-7,89 (m, 1H), 4,26-4,00 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,48-1,10 (m, 3H); MS (ES⁺): 196,2 (M+1), 218,3 (M+Na).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-циклогексил-4-нитро-1H-имидазола (1,38 г, 7,07 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-

амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-циклогексил-1H-имидазол-4-амин (1,22 г, 104% выход) в виде светло-желтого масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,10 (tt, $J=11,8, 3,8$ Гц, 1H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,81 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 1,75-1,51 (m, 3H), 1,47-1,03 (m, 3H); MS (ES+): 166,3 (M+1).

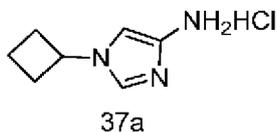
Получение 1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-амина (36a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2 г, 12,65 ммоль) с 3-фторанилином (1,41 г, 12,65 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(2-фторфенил)-4-нитро-1H-имидазол (1,96 г, 75% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,84 (dt, $J=10,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -110,55.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(2-фторфенил)-4-нитро-1H-имидазола (1 г, 4,83 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорид (36a) (1,22 г) в виде светло-желтого масла, которое превращали в соль с HCl.

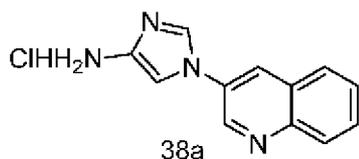
Получение 1-циклобутил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (37a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,11 г, 7,03 ммоль) с 3-циклобутанамин (0,5 г, 7,03 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-циклобутил-4-нитро-1H-имидазол (0,88 г, 75% выход) в виде розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,93-4,67 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 4H), 1,90-1,69 (m, 2H); MS (ES+): 168,2 (M+1), 190,2 (M+Na).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-циклобутил-4-нитро-1H-имидазола (875 мг, 5,23 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-циклобутил-1H-имидазол-4-амин в виде светло-желтого масла, которое превращали в соль с HCl и получали 1-циклобутил-1H-имидазол-4-амингидрохлорид (37a) (1,15 г) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,75 (p, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,46-2,27 (m, 4H), 1,89-1,65 (m, 2H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8,54 (s, 1H), 4,73 (p, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,46-2,21 (m, 4H), 1,92-1,62 (m, 2H); MS (ES+): 138,2 (M+1); Чистота по данным HPLC: 97,65%.

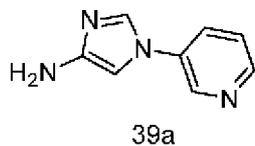
Получение 11-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (38a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (0,5 г, 3,16 ммоль) с хинолин-3-амином (801 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолин (595 мг, 78% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,36 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 9,21 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,87 (dd, $J=2,7, 0,8$ Гц, 1H), 8,67 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,14 (dd, $J=8,4, 1,1$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J=8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,81-7,69 (m, 1H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолина (595 мг, 2,48 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-амин в виде светло-желтого масла, которое превращали в соль с HCl и получали 1-(хинолин-3-ил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорид (38a) (866 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

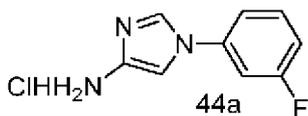
Получение 1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-амина (39a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,418 г, 8,97 ммоль) с пиридин-3-амином (844 мг, 8,97 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридин (588 мг, 35% выход) в виде твердого вещества. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, при элюировании с помощью DCM-80 в DCM в диапазоне 0-100%) и получали 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридин (377 мг, 22% выход); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 9,06 (dd, $J=2,8, 0,8$ Гц, 1H), 8,69 (dd, $J=4,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,26 (ddd, $J=8,3, 2,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,65 (ddd, $J=8,3, 4,7, 0,8$ Гц, 1H); MS (ES+): 191,2 (M+1), 213,2 (M+Na); MS (ES-): 189,1(M-1); Чистота по данным HPLC: 98,87%.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридина (588 мг, 3,09 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-амин (39a) (509 мг, 103% выход) в виде светло-желтого масла; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J=4,7, 1,4$ Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,58-7,41 (m, 1H), 6,73 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,53 (s, 2H); MS (ES+): 161,2 (M+1), 183,2 (M+Na); MS (ES-): 195,0 (M+Cl).

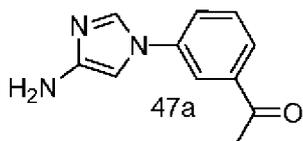
Получение 1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (44a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2 г, 12,65 ммоль) с 3-фторанилином (1,41 г, 12,65 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-фторфенил)-4-нитро-1H-имидазол (1,96 г, 75% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,84 (dt, $J=10,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -110,55.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-фторфенил)-4-нитро-1H-имидазола (1 г, 4,83 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-амин (1,03 г, 100% выход) в виде светло-желтого масла, которое превращали в соль с HCl и получали 1-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-амингидрохлорид (44a) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 1H); MS (ES+): 178,2 (M+1).

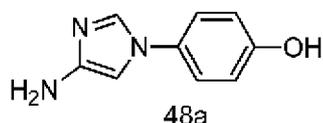
Получение 1-(3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (47a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (0,5 г, 3,16 ммоль) с 1-(3-аминофенил)этанонам (0,428 г, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (610 мг, 83% выход) в виде красного твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,33 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,74 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,68 (s, 3H); MS (ES+): 232,2 (M+1), 254,3 (M+Na); MS (ES-): 230,2 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (273 мг, 1,18 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (47a) (238 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 202,2(M+1), 224,2 (M+Na); MS (ES-): 200,1 (M-1).

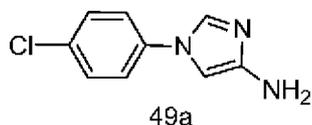
Получение 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенола (48a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (500 мг, 3,16 ммоль) с 4-аминофенолом (345 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенол (536 мг, 83% выход) в виде красного твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,94-8,74 (m, 1H), 8,40-8,20 (m, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J=8,9$ Гц, 2H); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8,76 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=8,9$ Гц, 1H); MS (ES+): 206,2 (M+1); 239,3 (M+Na); MS (ES-): 204,2 (M-1), 240,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 99,58%.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенола (536 мг, 2,61 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенол (48а) (458 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 176,2 (M+1); MS (ES-): 174,1 (M-1).

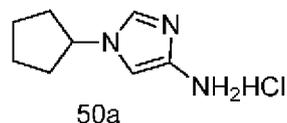
Получение 1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-амина (49а)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (0,5 г, 3,16 ммоль) с 4-хлоранилином (404 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(4-хлорфенил)-4-нитро-1H-имидазол (513 мг, 73% выход) в виде красного твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,02 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,71-7,61 (m, 2H); MS (ES+): 224,2 (M+1), 246,2 (M+Na); MS (ES-): 222,1 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(4-хлорфенил)-4-нитро-1H-имидазола (536 мг, 2,4 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-4-амин (49а) (464 мг, 100% выход) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 194,2 (M+1), 216,2 (M+Na).

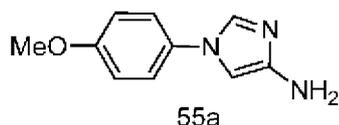
Получение 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амингидрохлорида (50а)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1 г, 6,33 ммоль) с циклопентанамин (539 мг, 6,33 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-циклопентил-4-нитро-1H-имидазол (860 мг, 75% выход) в виде розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,63 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,28-2,05 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,68-1,49 (m, 2H); MS (ES+): 182,2 (M+1), 204,3 (M+Na); MS (ES-): 180,2 (M-1), 217,2 (M+Cl).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-циклопентил-4-нитро-1H-имидазола (875 мг, 4,83 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амин в виде светло-желтого масла, которое превращали в соль с HCl и получали 1-циклопентил-1H-имидазол-4-амингидрохлорид (50a) (831 мг, 92% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,65 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,76-4,45 (m, 1H), 2,26-1,99 (m, 2H), 2,01-1,44 (m, 6H); MS (ES+): 152,2 (M+1).

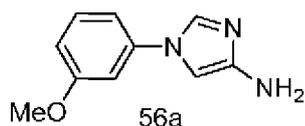
Получение 1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (55a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (0,5 г, 3,16 ммоль) с 4-метоксианилином (390 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(4-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазол (593 мг, 86% выход) в виде розового твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,59 (m, 2H), 7,12 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H); MS (ES+): 220,3 (M+1); 242,3 (M+Na); MS (ES-): 218,2 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(4-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазола (592 мг, 2,7 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (55a) (511 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 190,3 (M+1); 212,3 (M+Na).

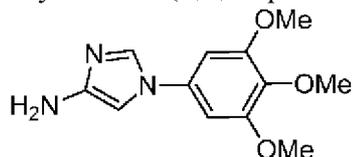
Получение 1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (56a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (0,5 г, 3,16 ммоль) с 3-метоксианилином (390 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазол (522 мг, 75% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,52 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,12-6,95 (m, 1H), 3,85 (s, 3H); MS (ES+): 220,3 (M+1); 242,3 (M+Na); MS (ES-): 218,2 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазола (522 мг, 2,38 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (56a) (451 мг, 100% выход) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 190,2 (M+1); 212,3 (M+Na).

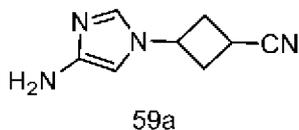
Получение 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (500 мг, 3,16 ммоль) с 3,4,5-триметоксианилином (924 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 4-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол (854 мг, 97% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,69 (s, 3H); MS (ES+): 302,3 (M+Na); MS (ES-): 278,2 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-нитро-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазола (411 мг, 1,47 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (57a) (309 мг, 84% выход) в виде светло-желтого масла который использовали без дополнительной очистки; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,68 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,65 (s, 3H); MS (ES+): 250,3 (M+1), 272,3 (M+Na).

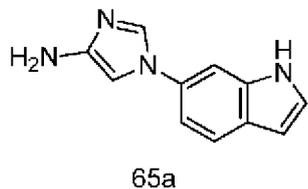
Получение 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (59a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (298 мг, 1,89 ммоль) с 3-аминоциклобутанкарбонитрилгидрохлоридом (250 мг, 1,89 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрил (150 мг, 41% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,94-4,69 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 1H), 3,00-2,73 (m, 4H); MS (ES-): 227,2 (M+Cl).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрила (150 мг, 0,78 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)циклобутанкарбонитрил (59a) (127 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 163,2 (M+1), 185,2 (M+Na).

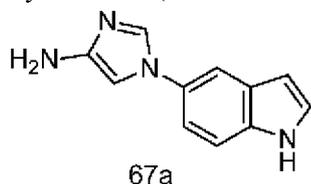
Получение 1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-амин (65a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (500 мг, 3,16 ммоль) с 1H-индол-6-амином (418 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 6-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-1H-индол (532 мг, 74% выход); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,96 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,71 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=3,1, 2,5$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 6,65-6,37 (m, 1H); MS (ES+): 229,3 (M+1), 251,3 (M+Na); MS (ES-): 227,2 (M-1), 263,2 (M+Cl); Чистота по данным HPLC: 97,84%.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 6-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-1H-индола (270 мг, 1,17 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-амин (65a) (231 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 199,2 (M+1); MS (ES-): 197,2 (M-1), 233,2 (M+Cl).

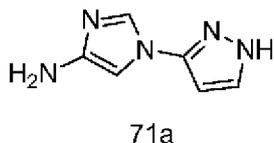
Получение 1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (67a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (500 мг, 3,16 ммоль) с 1H-индол-5-амином (418 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-1H-индол (67a) (668 мг, 93% выход); $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 8,91 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 6,54 (ddd, $J=3,0, 2,0, 0,9$ Гц, 1H); MS (ES+): 229,3 (M+1); MS (ES-): 227,1 (M-1), 263,2 (M+Cl).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-1H-индола (287 мг, 1,26 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(1H-индол-5-ил)-1H-имидазол-4-амин (67a) (231 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 199,2 (M+1), 221,2 (M+Na); MS (ES-): 197,2 (M-1), 233,1,1 (M+Cl).

Получение 1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-амина (71a)

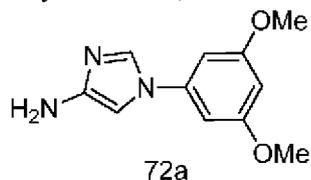


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (0,5 г, 3,16 ммоль) с 1H-пиразол-3-амином (342 мг, 4,11 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразол (410 мг, 72% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц,

DMSO-d₆) δ 13,21 (s, 1H, способный обмениваться с D₂O), 8,86 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,41 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=2,5, 1,7 Гц, 1H), 6,78 (t, J=2,2 Гц, 1H); MS (ES⁺): 202,2 (M+Na); MS (ES⁻):178,1 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразола (410 мг, 2,29 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-4-амин (71a) (341 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁺): 150,2 (M+1), 172,2 (M+Na); MS (ES⁻): 148,1 (M-1).

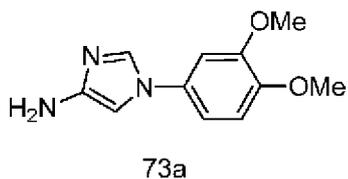
Получение 1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (72a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1 г, 6,33 ммоль) с 3,5-диметоксианилином (969 мг, 6,33 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3,5-диметоксифенил)-4-нитро-1H-имидазол (860 мг, 55% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,2 Гц, 2H), 6,59 (t, J=2,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 6H); MS (ES⁺): 250,3 (M+1), 272,3(M+Na); MS (ES⁻): 248,2 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3,5-диметоксифенил)-4-нитро-1H-имидазола (415 мг, 1,67 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3,5-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (72a) (365 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁺): 220,2 (M+1), 242,2 (M+Na).

Получение 1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (73a)

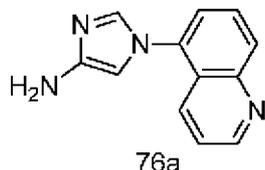


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1 г, 6,33 ммоль) с 3,4-диметоксианилином (969 мг, 6,33 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3,4-диметоксифенил)-4-нитро-1H-имидазол (1,38 г, 87% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); MS (ES⁺): 250,3 (M+1), 272,3(M+Na); MS (ES⁻): 248,2 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3,4-диметоксифенил)-4-нитро-1H-

имидазола (415 мг, 1,67 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3,4-диметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (73a) (365 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 220,3 (M+1), 242,3 (M+Na).

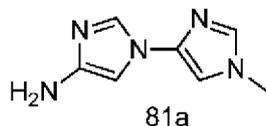
Получение 1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (76a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,19 г, 13,87 ммоль) с хинолин-5-амином (2,0 г, 13,87 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолин (1,6 г, 53% выход) в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,062-9,057 (s, 1H), 8,92-8,91 (s, 1H), 8,28-8,26 (d, 2H), 8,077-8,073 (d, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,67-7,66 (d, 1H); MS (ES+): 241,0 (M+1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)хинолина (1,0 г, 4,16 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(хинолин-5-ил)-1H-имидазол-4-амин (76a) (800 мг, 92% выход) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

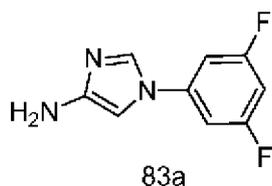
Получение 1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-амина (81a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (500 мг, 3,16 ммоль) с 1-метил-1H-имидазол-4-амингидрохлоридом (423 мг, 3,16 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1'-метил-4-нитро-1'H-1,4'-биимидазол (192 мг, 31% выход) в виде синего твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,65 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H); MS (ES+): 194,2 (M+1), 216,2 (M+Na).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1'-метил-4-нитро-1'H-1,4'-биимидазола (190 мг, 0,99 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1'-метил-1'H-[1,4'-биимидазол]-4-амин (81a) (162 мг, 100% выход) в виде розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES+): 164,2 (M+1), 186,2 (M+Na).

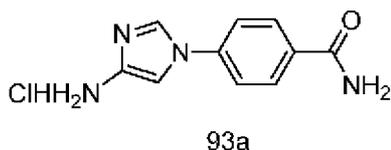
Получение 1-(3,5-дифторфенил)-1H-имидазол-4-амина (83a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1 г, 6,33 ммоль) с 3,5-дифторанилином (0,817 г, 6,33 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3,5-дифторфенил)-4-нитро-1H-имидазол (860 мг, 60% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16-9,06 (m, 1H), 8,63-8,53 (m, 1H), 7,96-7,66 (m, 2H), 7,54-7,35 (m, 1H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -107,26; MS (ES⁻): 224,2 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3,5-дифторфенил)-4-нитро-1H-имидазола (437 мг, 1,94 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3,5-дифторфенил)-1H-имидазол-4-амин (83a) (379 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁺): 196,2 (M+1), 218,2 (M+Na).

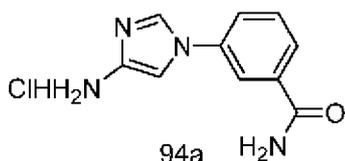
Получение 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензамидгидрохлорида (93a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,5 г, 9,5 ммоль) с 4-аминобензамидом (1,29 г, 9,5 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамид (1,65 г, 75% выход) в виде красноватого твердого вещества.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамида (1,65 г, 7,11 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после превращения в соль с HCl с использованием 3 M HCl в метаноле 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензамидгидрохлорида (93a) (680 мг, 40% выход) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES⁺): 203,2 (M+1), 225,2 (M+Na).

Получение 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензамидгидрохлорида (94a)

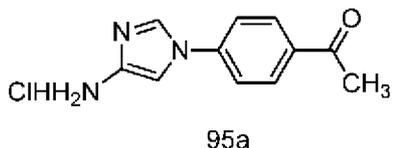


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,5 г, 9,5 ммоль) с 3-аминобензамидом (1,29 г, 9,5 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамид (1,85 г, 84% выход) в виде красноватого твердого вещества.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-(4-нитро-1H-имидазол-1-

ил)бензамида (1,85 г, 7,97 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после превращения в соль с HCl с использованием 3 M HCl в метаноле 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензамидгидрохлорид (94а) (3,05 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES+): 203,3 (M+1), 225,3 (M+Na). MS (ES-): 201,2 (M-1).

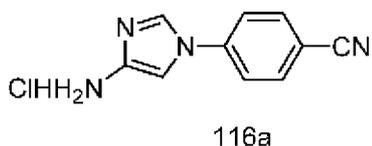
Получение 1-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанонгидрохлорида (95а)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,5 г, 9,5 ммоль) с 1-(4-аминофенил)этаном (1,28 г, 9,49 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (620 мг, 28% выход) в виде красноватого твердого вещества.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (620 мг, 0,27 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после превращения в соль с HCl с использованием 3 M HCl в метаноле 1-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанонгидрохлорид (95а) (770 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES+): 202,3 (M+1), 224,3 (M+Na).

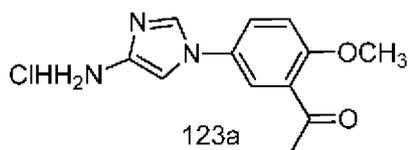
Получение 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензонитрилгидрохлорида (116а)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,5 г, 9,5 ммоль) с 4-аминобензонитрилом (1,12 г, 9,5 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (310 мг, 15% выход) в виде красноватого твердого вещества.

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (310 мг, 1,45 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после превращения в соль с HCl с использованием 3 M HCl в метаноле 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)бензонитрилгидрохлорид (116а) (403 мг) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

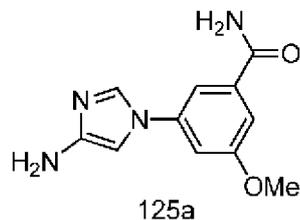
Получение 1-(5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил)этанонгидрохлорида (123а)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (470 мг, 2,98 ммоль) с 1-(5-амино-2-метоксифенил)этанонгидрохлоридом (600 мг, 2,98 ммоль; получали по методике, описанной в публикации Mattes, Kenneth et al; в PCT Int. Appl., 2001046170, 28 Jun 2001), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(2-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (380 мг, 49% выход) в виде красного твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁻): 260,4 (M-1).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(2-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (380 г, 1,46 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после превращения в соль с HCl с использованием 3 M HCl в метаноле 1-(5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксифенил)этанонгидрохлорид (123a) (403 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES⁺): 232,3 (M+1).

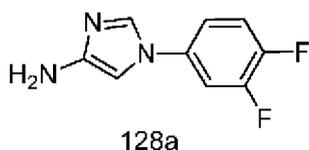
Получение 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамида (125a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (0,33 г, 2,11 ммоль) с 3-амино-5-метоксибензамидом (350 мг, 2,11 ммоль; получали по методике, описанной в публикации Priestley, Eldon Scott и Zhang, Xiaojun; в PCT Int. Appl., 2007146719, 21 Дец 2007), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамид (450 мг, 82% выход) в виде красного твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁺): 285,3 (M+Na).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамида (450 мг, 1,72 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 3-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-5-метоксибензамид (125a) (400 мг, 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

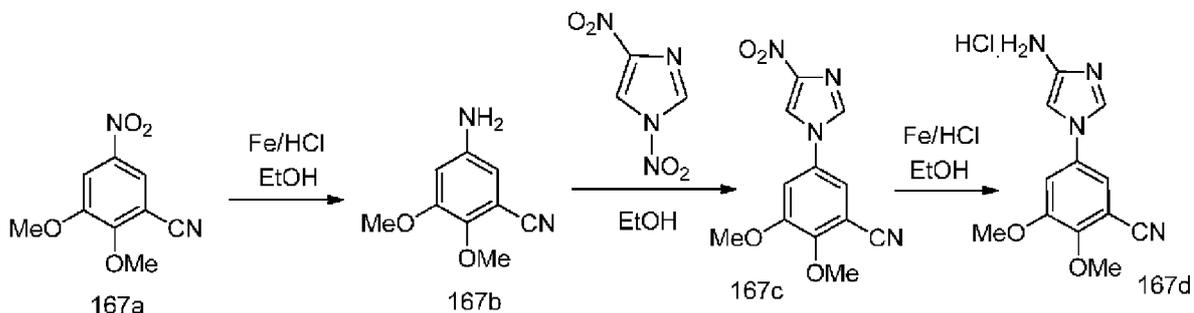
Получение 1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-амина (128a)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,39 г, 8,79 ммоль) с 3,4-дифторанилином (1,14 г, 8,79 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3,4-дифторфенил)-4-нитро-1H-имидазол (901 мг, 46% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,19-8,03 (m, 1H), 7,81-7,66 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -135,17 - -135,67 (m), -138,10 - -138,52 (m); $^{19}\text{F CPD NMR}$ (282 МГц, DMSO-d_6) δ -135,44 (d, $J=22,7$ Гц), -138,33 (d, $J=22,8$ Гц).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3,4-дифторфенил)-4-нитро-1H-имидазола (440 мг, 1,95 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-амин (128a) (380 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ES⁺): 196,2 (M+1), 218,2 (M+Na).

Получение 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрилгидрохлорида (167d)



Стадия 1: Получение 5-амино-2,3-диметоксибензонитрила (167b)

При перемешивании к раствору 2,3-диметокси-5-нитробензонитрила (167a) (2,0 г, 9,61 ммоль), получали по методике, описанной в публикации Shackelford, Scott A. et al; в *Journal of Organic Chemistry*, 68(2), 267-275; 2003) в EtOH (50 мл) при комнатной температуре добавляли Fe (4,2 г, 76,90 ммоль) и нагревали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, реакцию останавливали водным раствором аммиака (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 5-амино-2,3-диметоксибензонитрил (167b) (1,2 г, 70%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{HNMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 6,58 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

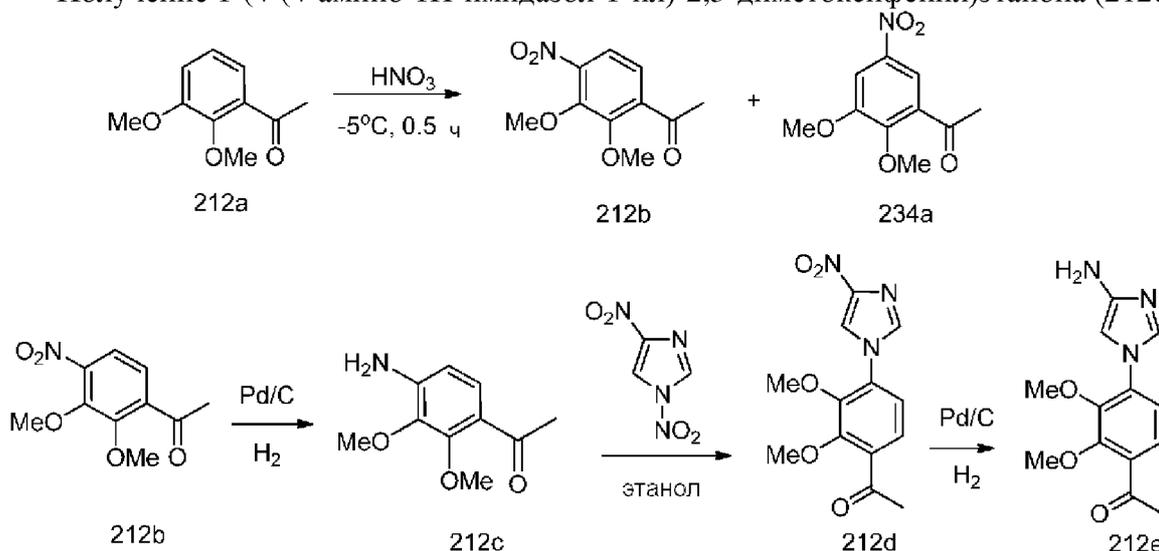
Стадия 2: Получение 2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (167c)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,06 г, 6,74 ммоль) с 5-амино-2,3-диметоксибензонитрилом (167b) (1,2 г, 6,74 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ил), давала после фильтрования 2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (167c) (1,0 г, 54%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,86-7,82 (2s, 2H), 3,98 (2s, 6H).

Стадия 3: 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрилгидрохлорид (167d)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (167c) (1,0 г, 3,64 ммоль), описанное на стадии 1 этой схемы, с использованием Fe (1,6 г, 17,91 ммоль) и концентрированной HCl (40 мл) в этаноле (50 мл) давало 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензонитрилгидрохлорид (167d) (1,0 г, 98%) в виде почти белого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 10,49 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Получение 1-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (212e)



Стадия 1: Получение 1-(2,3-диметокси-4-нитрофенил)этанона (212b) и 1-(2,3-диметокси-5-нитрофенил)этанона (234a)

При перемешивании к раствору 1-(2,3-диметоксифенил)этан-1-она (212a) (6,0 г, 33,29 ммоль) при -5°C в DCM добавляли HNO_3 (12,59 г, 199 ммоль), перемешивали при -5°C в течение 0,5 ч, выливали на лед с водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, этилацетатом в н-гексане (0- 25%)] и получали 1-(2,3-диметокси-5-нитрофенил)этанон (234a) (2,0 г, 19%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,99 (q, $J=2,8$ Гц, 2H), 3,98 (d, $J=4,9$ Гц, 6H), 2,60 (s, 3H); MS (ES⁺): 226,0 (M+1) и 1-(2,3-диметокси-4-нитрофенил)этанон (212b) (1,8 г, 17%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,04 (dd, $J=9,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,31 (dd,

$J=9,3, 1,2$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,74 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,48 (d, $J=1,3$ Гц, 3H); MS (ES+): 226,0 (M+1).

Стадия 2: Получение 1-(4-амино-2,3-диметоксифенил)этанона (212c)

К раствору 1-(2,3-диметокси-4-нитрофенил)этанона (212b) (3,0 г, 13,32 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли Pd/C (0,63 г, 5,32 ммоль) и гидрировали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 1-(4-амино-2,3-диметоксифенил)этанон (212c) который использовали на следующей стадии без обработки; MS (ES+): 196 (M+1).

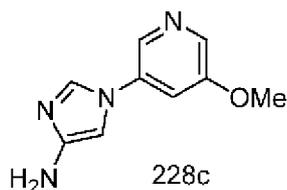
Стадия 3: Получение 1-(2,3-диметокси-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (212d)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,42 г, 15,37 ммоль) с 1-(4-амино-2,3-диметоксифенил)этанолом (212c) (3,0 г, 15,37 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(2,3-диметокси-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (212d) (2,5 г, 56%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,07 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); MS (ES+): 292,0 (M+1).

Стадия 4: Получение 1-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (212e)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(2,3-диметокси-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (212d) (1,2 г, 4,12 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанон (212e) (100% выход) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 1-(5-метокси-3-ил)-1H-имидазол-4-амин (228c)

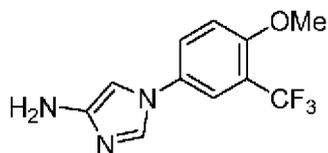


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,55 г, 16,11 ммоль) с 5-метокси-3-амином (2 г, 16,11 ммоль; CAS# 64436-92-6), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 3-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридин (2 г, 9,08 ммоль, 56% выход) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,09 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 3-метокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)пиридина (1 г, 4,54 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-

замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-амин (228с) (853 мг, 99% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,52 (s, 2H, способный обмениваться с D_2O), 3,90 (s, 3H).

Получение 1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-амина (229с)

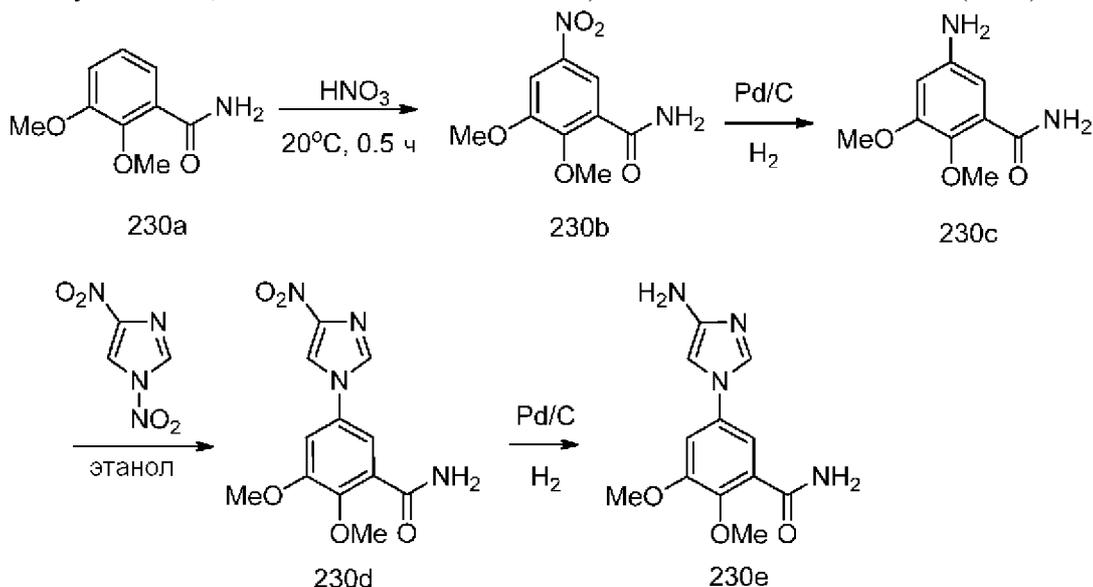


229с

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (4,13 г, 26,2 ммоль) с 4-метокси-3-(трифторметил)анилином (5 г, 26,2 ммоль; CAS# 393-15-7), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-нитро-1H-имидазол (3,5 г, 47% выход) в виде белого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,04 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4-нитро-1H-имидазола (1 г, 3,48 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-амин (229с) (800 мг, 89% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -60,99.

Получение 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамида (230е)



Стадия 1: Получение 2,3-диметокси-5-нитробензамида (230b)

При перемешивании к раствору 2,3-диметоксибензамида (230а) (20 г, 110,38

ммоля; CAS# 1521-39-7) в уксусном ангидриде (140 мл) при 15°C по каплям добавляли 70% HNO₃ (13,91 г, 154,53 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при 15-25°C в течение 1 ч и выливали на лед с водой (1000 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и получали 2,3-диметокси-5-нитробензамид (230b) (15 г, 60%) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03-8,02 (d, 1H), 7,92-7,91 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80(s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); MS (ES+): 227,0 (M+1).

Стадия 2: Получение 5-амино-2,3-диметоксибензамида (230c)

К раствору 2,3-диметокси-5-нитробензамида (230b) (15 г, 66,31 ммоля) в EtOH (500 мл) добавляли Pd/C (3,4 г, 13,19 ммоля) и гидрировали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 5-амино-2,3-диметоксибензамид (230c) который использовали на следующей стадии без обработки.

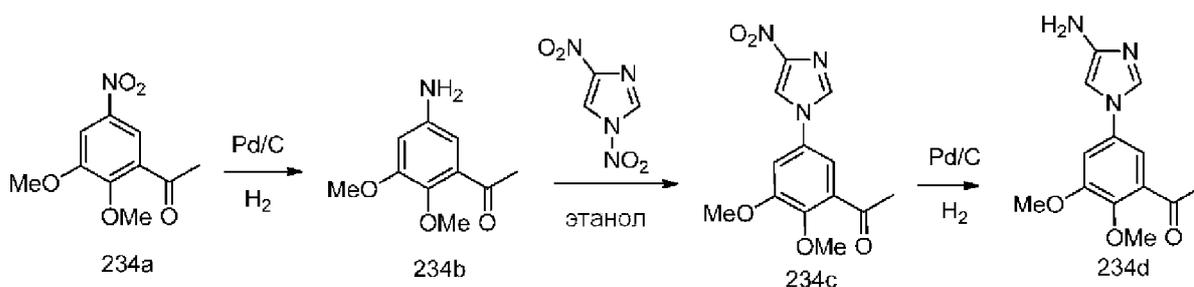
Стадия 3: Получение 2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензамида (230d)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (8,21 г, 52,02 ммоля) с 5-амино-2,3-диметоксибензамидом (230c) (10 г, 52,02 ммоля), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензамид (230d) (8 г, 61%) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,06-9,05 (s, 1H), 8,51- 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58-7,57 (s, 1H), 7,54-7,53 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); MS (ES+): 293,0 (M+1).

Стадия 4: Получение 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамида (230e)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензамида (230d) (2 г, 6,84 ммоля), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании метанолом в этилацетате (0-5%)] 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензамид (230e) (600 мг, 34%) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,28-8,27 (s, 1H), 8,05-8,04 (s, 1H), 7,78-7,75 (d, 2H), 7,64-7,60 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); MS: ES+ (M+1) 263,1.

Получение 1-(5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (234d)



Стадия 1: Получение 1-(5-амино-2,3-диметоксифенил)этанона (234b)

К раствору 1-(2,3-диметокси-5-нитрофенил)этанона (234a) (3 г, 13,32 ммоля) в

EtOH (60 мл) добавляли Pd/C (0,63 г, 5,32 ммоль) и гидрировали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 1-(5-амино-2,3-диметоксифенил)этанон (234b) который использовали на следующей стадии без обработки; MS (ES+): 196 (M+1).

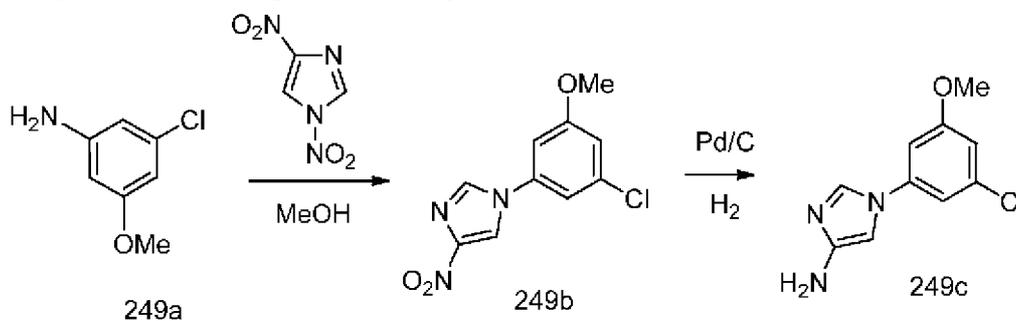
Стадия 2: Получение 1-(2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (234c)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,62 г, 10,25 ммоль) с 1-(5-амино-2,3-диметоксифенил)этанолом (234b) (2 г, 10,25 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанон (234c) (800 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,47-7,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); MS (ES+): 292,0 (M+1).

Стадия 4: Получение 1-(5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанона (234d)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)фенил)этанона (234c) (800 мг, 2,74 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксифенил)этанон (234d) (300 мг, 34% выход) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (249c)

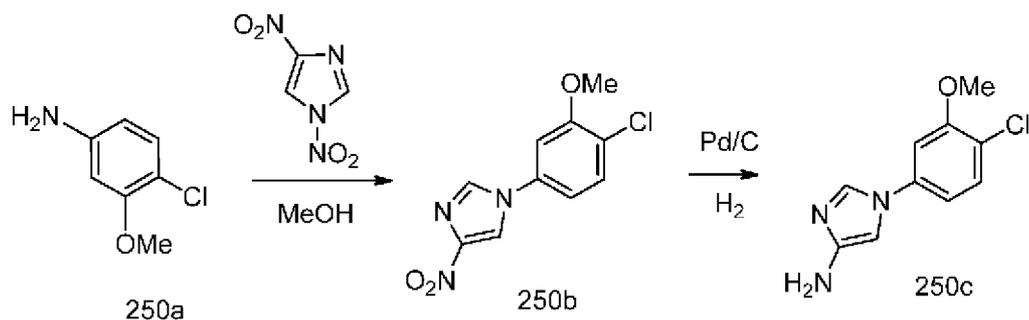


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,01 г, 12,69 ммоль) с 3-хлор-5-метоксианилином (249a) (2 г, 12,69 ммоль; CAS# 10272-06-7), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-хлор-5-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазол (249b) (2,48 г, 77% выход) в виде красного твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,11 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,17 (t, J=1,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-хлор-5-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазола (249b) (500 мг, 1,97 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (249c) (430 г, 98% выход) в виде коричневого масла, которое

использовали без дополнительной очистки; MS (ES+): 224,1 (M+1).

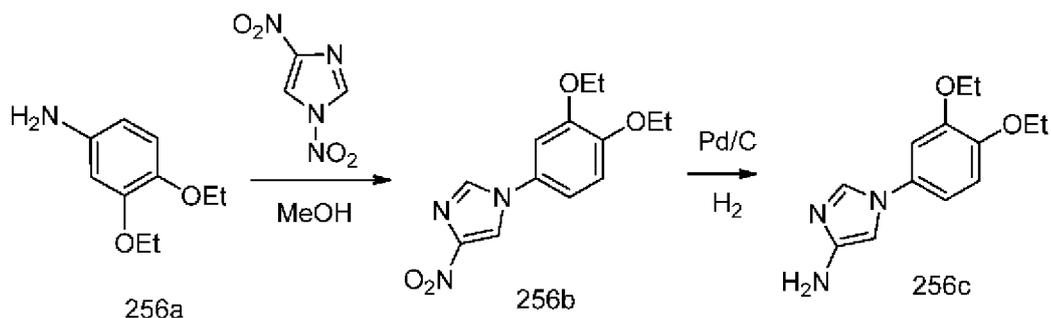
Получение 1-(4-хлор-3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (250c)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,01 г, 12,69 ммоль) с 4-хлор-3-метоксианилином (250a) (2 г, 12,69 ммоль; CAS# 13726-14-2), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(4-хлор-3-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазол (250b) (2,64 г, 82% выход) в виде темно-желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(4-хлор-3-метоксифенил)-4-нитро-1H-имидазола (250b) (1 г, 3,94 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(4-хлор-3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (250c) (430 мг, 98% выход) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Получение 1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-амина (256c)

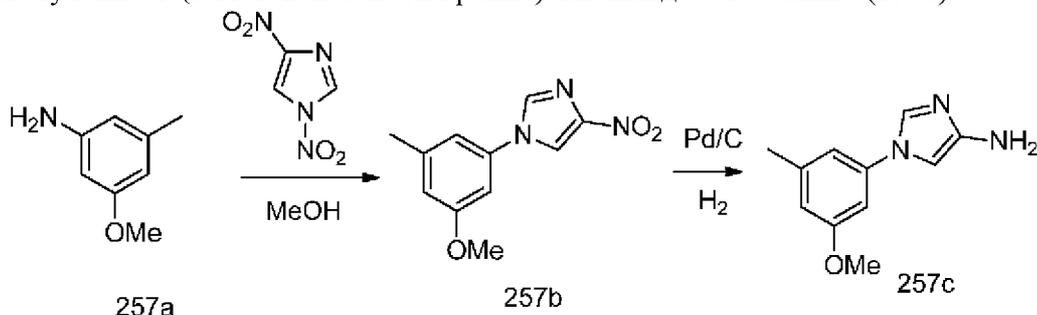


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,744 г, 11,04 ммоль) с 3,4-диэтоксианилином (256a) (2 г, 11,04 ммоль; CAS# 39052-12-5), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3,4-диэтоксифенил)-4-нитро-1H-имидазол (256b) в виде желтого твердого вещества; ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,11 (dq, J=17,4, 6,9 Гц, 4H), 1,35 (td, J=6,9, 5,3 Гц, 6H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3,4-диэтоксифенил)-4-нитро-1H-

имидазола (256b) (1 г, 3,61 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3,4-диэтоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (256c) (844 мг, 95% выход) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=2,9$ Гц, 2H), 6,59 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (dq, $J=21,4, 7,0$ Гц, 4H), 1,41-1,23 (m, 6H); MS (ES+) 248,3 (M+1), 270,3 (M+Na).

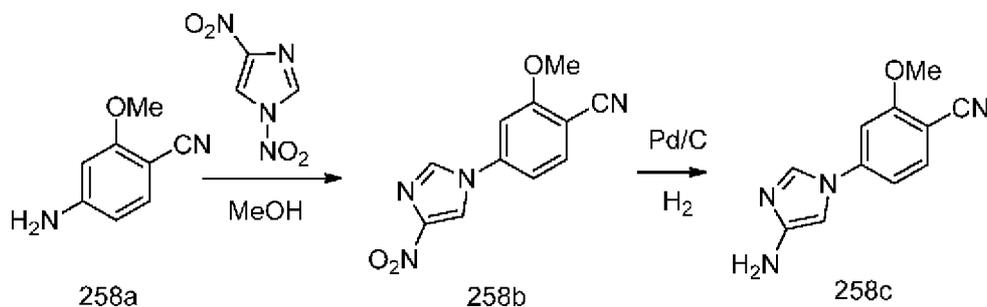
Получение 1-(3-метокси-5-метилфенил)-1H-имидазол-4-амина (257c)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,74 г, 11,04 ммоль) с 3-метокси-5-метиланилином (257a) (2 г, 14,58 ммоль; CAS# 66584-31-4), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-метокси-5-метилфенил)-4-нитро-1H-имидазол (257b) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,02 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-метокси-5-метилфенил)-4-нитро-1H-имидазола (257b) (1 г, 4,29 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-метокси-5-метилфенил)-1H-имидазол-4-амин (257c) (826 мг, 95% выход) в виде коричневого сиропообразного вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (ES+): 204,3 (M+1).

Получение 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрила (258c)

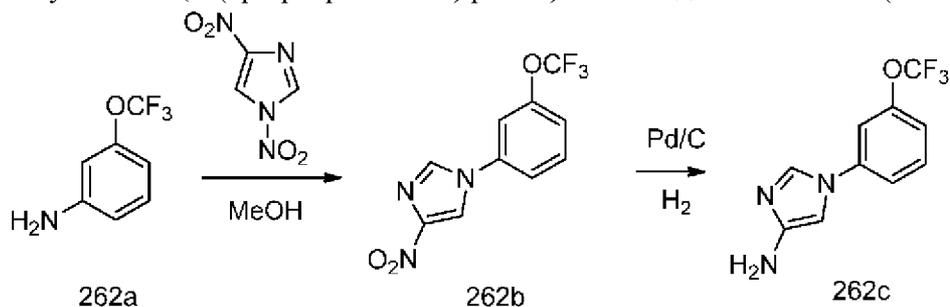


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (2,134 г, 13,50 ммоль) с 4-амино-2-метоксибензонитрилом (258a) (2 г, 13,5 ммоль; CAS#7251-09-4), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 2-метокси-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (258b) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, $J=8,4$

Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,52 (m, 1H), 4,04 (s, 3H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 2-метокси-4-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (258b) (1 г, 4,09 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 4-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксибензонитрил (258c) (600 мг, 68% выход) в виде коричневого сиропообразного вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

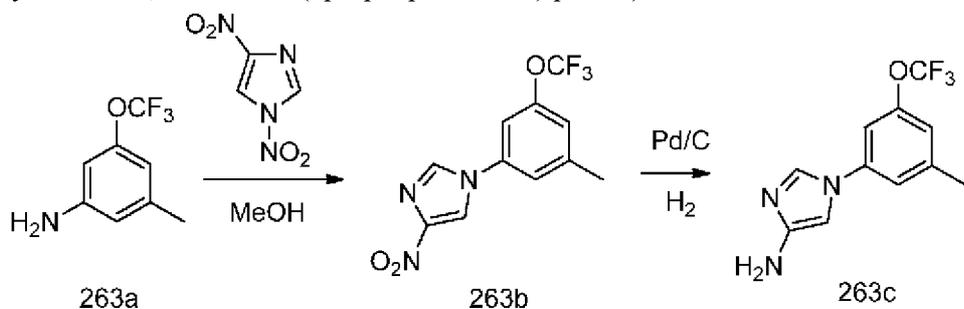
Получение 1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (262c)



Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,785 г, 11,29 ммоль) с 3-(трифторметокси)анилином (262a) (2 г, 11,29 ммоль; CAS#1535-73-5), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 4-нитро-1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол (262b) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (dd, $J=8,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 4-нитро-1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазола (262b) (1 г, 3,66 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амин (262c) в виде коричневого сиропообразного вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,59 (s, 2H).

Получение 1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амина (263c)

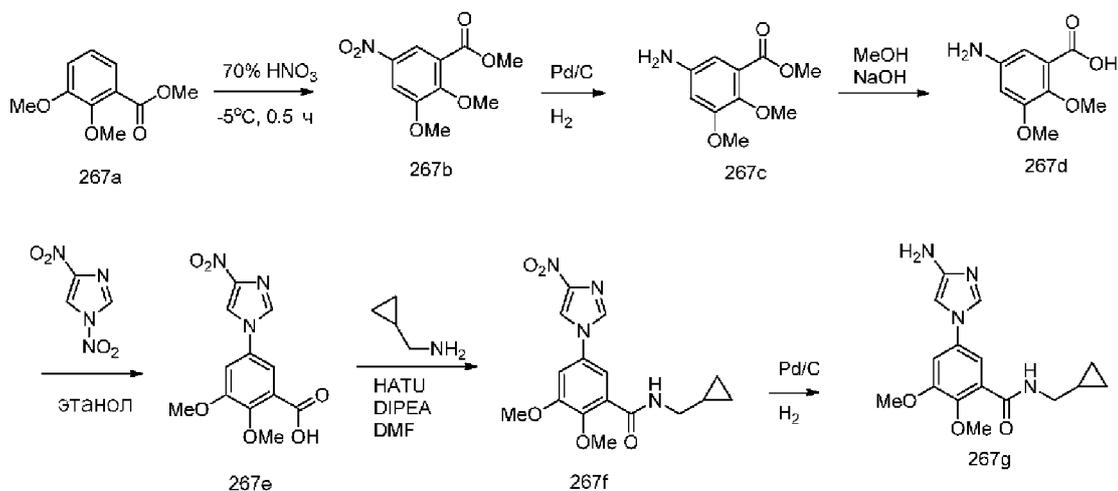


Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (1,65 г, 10,46 ммоль) с 3-метил-5-(трифторметокси)анилином (263a) (2 г, 10,46 ммоль; CAS#86256-63-5), описанная на

стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазол (263b) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-4-нитро-1H-имидазола (263b) (1 г, 3,48 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(3-метил-5-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-4-амин (263c) в виде коричневого сиропообразного вещества.

Получение 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-N-(циклопропилметил)-2,3-диметоксибензамида (267g)



Стадия 1: Получение метилового эфира 2,3-диметокси-5-нитробензойной кислоты (267b)

При перемешивании к раствору метилового эфира 2,3-диметоксибензойной кислоты (267a) (70 г, 357 ммоль, CAS # 2150-42-7) в уксусном ангидриде (490 мл) при 15°C по каплям добавляли 70% HNO_3 (33,72 г, 535 ммоль). Реакционную смесь перемешивали от 15 до 25°C в течение 1 ч, выливали на лед с водой (1500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×800 мл). Органические слои объединяли, промывали водным раствором NaHCO_3 (3×300 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании этилацетатом в н-гексане (0- 25%)] и получали метиловый эфир 2,3-диметокси-5-нитробензойной кислоты (267b) (35 г, 41%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,05-8,04 (s, 1H), 7,97-7,96 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H); MS (ES+): (M+1) 242,0.

Стадия 2: Получение метилового эфира 5-амино-2,3-диметоксибензойной кислоты (267c)

При перемешивании к раствору метилового эфира 2,3-диметокси-5-нитробензойной кислоты (267b) (4 г, 16,58 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли 10% Pd/C (0,79 г, 6,63 ммоль) и гидрировали при комнатной температуре в течение 12 ч.

Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании этилацетатом в н-гексане (0-25%)] и получали метиловый эфир 5-амино-2,3-диметоксибензойной кислоты (267с) (3,4 г, 87%) в виде желтой жидкости; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 6,45-6,44 (s, 1H), 6,37-6,36 (s, 1H), 5,09 s, 2H) 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 3H); MS: (ES+): 242,0 (M+1).

Стадия 3: Получение 5-амино-2,3-диметоксибензойной кислоты (267d)

При перемешивании к раствору метилового эфира 5-амино-2,3-диметоксибензойной кислоты (267с) (3,4 г, 16,09 ммоль) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор NaOH (3,21 г, 80,48 ммоль в воде 30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления метанол, охлаждали до 5°C, подкисляли (pH 3-4) с использованием 1 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 5-амино-2,3-диметоксибензойную кислоту (267d) (2,2 г, 70%) в виде коричневого твердого вещества; MS (ES+): 196,0 (M+1).

Стадия 4: Получение 2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензойной кислоты (267e)

При перемешивании к раствору 5-амино-2,3-диметоксибензойной кислоты (267d) (2,2 г, 11,15 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 1,4-динитро-1H-имидазол (1,76 г, 11,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме и получали 2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензойную кислоту (267e) (1,7 г, 52%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H) 9,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,61-7,60 (s, 1H), 7,55-7,54 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); MS (ES+): 294,0 (M+1); (ES-): 292 (M-1).

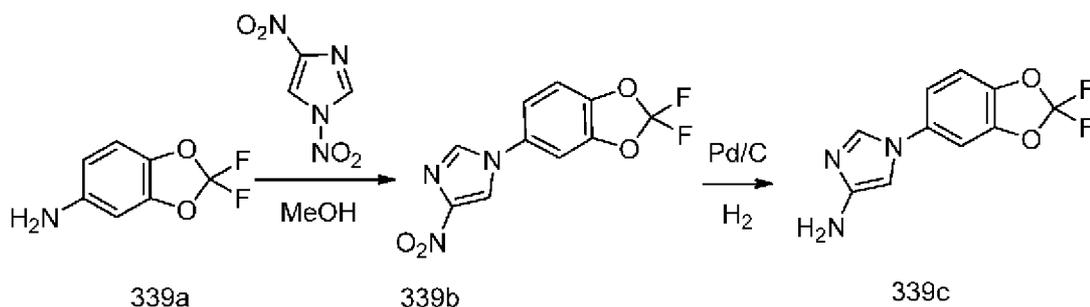
Стадия 5: Получение N-циклопропилметил-2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензамида (267f)

К раствору 2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензойной кислоты (267e) (1,7 г, 5,79 ммоль) в DMF (30,0 мл) при комнатной температуре добавляли циклопропилметиламин (500 мг, 6,95 ммоль), HATU (2,7 г, 6,95 ммоль), DIPEA (2,24 г, 17,37 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали на лед с водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, при элюировании этилацетатом в н-гексане (0-70%)] и получали N-циклопропилметил-2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензамид (267f) (1,1 г, 55%) в виде желтого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,81-8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,92-2,91 (m, 2H), 0,92-0,90 (m, 1H), 0,21-0,015 (m, 2H), 0,004-0,0 (m, 2H); MS (ES): 347,0 (M+1), (ES-): 345,0 (M-1).

Стадия 6: Получение 5-(4-амино-имидазол-1-ил)-N-циклопропилметил-2,3-диметоксибензамида (267g)

К раствору N-циклопропилметил-2,3-диметокси-5-(4-нитроимидазол-1-ил)-бензамида (267f) (1,1 г, 3,17 ммоль) в IPA (60 мл) добавляли 10% Pd/C (0,15 г, 1,27 ммоль) и гидрировали в атмосфере водорода из баллона в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 5-(4-амино-имидазол-1-ил)-N-циклопропилметил-2,3-диметоксибензамид (267g) (100% выход) который использовали на следующей стадии без обработки. MS (ES⁺): 317,0 (M+1), (ES⁻): 315,0 (M-1).

Получение 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (339c)



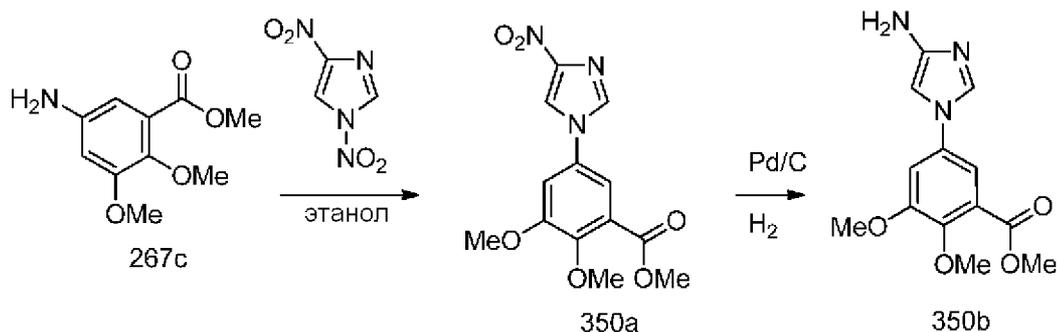
Стадия 1: Получение 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазола (339b)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (913 мг, 5,78 ммоль) с 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-амином (339a) (1 г, 5,78 ммоль; CAS# 1544-85-0), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазол (339b) (491 мг, 31,6% выход) в виде желтого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (t, J=1,4 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амина (339c)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-нитро-1H-имидазола (339b) (484 мг, 1,8 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1H-имидазол-4-амин (339c) (420 мг, 98% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,64 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H).

Получение метил-5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350b)



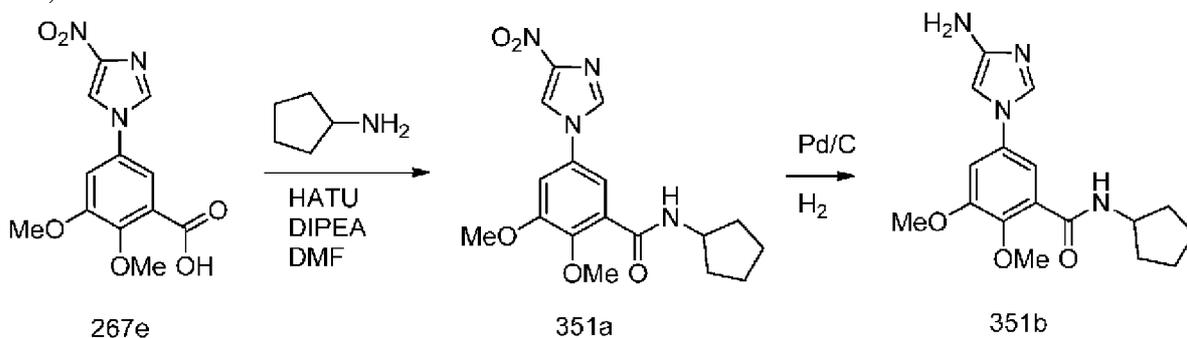
Стадия 1: Получение метил-2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензоата (350a)

Реакция 1,4-динитро-1H-имидазола (3,74 г, 23,67 ммоль) с метил-5-амино-2,3-диметоксибензоатом (267c) (5 г, 23,67 ммоль), описанная на стадии 2 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давала после фильтрования метил-2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензоат (350a) (4 г, 55%) в виде коричневого твердого вещества; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,06 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); MS (ES $^+$): 308,1 (M+1).

Стадия 2: Получение метил-5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоата (350b)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу метил-2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензоата (350a) (4 г, 13,01 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало метил-5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-2,3-диметоксибензоат (350b) (3,61 г, 100%) в виде коричневой маслообразной массы; $^1\text{H NMR}$ (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,80 (dd, $J=7,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,68-7,34 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 6H); MS (ES $^+$): 278,4 (M+1).

Получение 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-N-циклопентил-2,3-диметоксибензамида (351b)



Стадия 1: Получение N-циклопентил-2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамида (351a)

При перемешивании к раствору 2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (267e) (1,5 г, 5,11 ммоль) в DMF (30,0 мл) при КТ добавляли

циклопентиламин (0,52 г, 6,13 ммоль), NATU (1,5 г, 6,13 ммоль) и DIPEA (1,98 г, 15,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч, выливали в смесь воды со льдом (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×100 мл), водой (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 80,0% этилацетата в н-гексане и получали N-циклопентил-2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамид (351a) (1,2 г, 66%) в виде почти белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆): δ 9,05 (s, 1H), 8,50 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,77(m, 3H), 1,43 (m, 3H); MS (ES⁺): 361,0 (M+1), MS (ES⁻): 359,3(M-1).

Стадия 2: Получение 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-N-циклопентил-2,3-диметоксибензамида (351b)

Восстановление нитрогруппы в аминогруппу N-циклопентил-2,3-диметокси-5-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)бензамида (351a) (1,0 г, 2,77 ммоль), описанное на стадии 3 общей схемы получения 3-замещенного-(4-амино-1H-имидазол-1-ила), давало 5-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)-N-циклопентил-2,3-диметоксибензамид (351b) (900 мг, 100%) в виде коричневой маслообразной массы; MS (ES⁺): 331,3 (M+1).

Часть 3: Данные биологического анализа

Биохимические анализы для определения ингибирующих эффектов соединений проводили с помощью ThermoFisher Scientific (Life Technologies). Ингибирование ALK2 исследовали с использованием протокола LanthaScreen™ Eu скрининга связывания киназы. Значения, полученные с помощью ферментного анализа, приведены ниже в таблице.

Таблица 1. Измеренные значения K_i (IC₅₀) для соединений. Один (+) использован для указания соединений со значением IC₅₀, равным менее 0,1 мкМ; Два (++)использованы для указания соединений со значением IC₅₀, равным от 0,1 до 1 мкМ; Три (+++)для указания соединений со значением IC₅₀, равным более 1 мкМ.

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
1b	+++	17a	++	34a	+++
2a	++	18a	+	35a	++
3a	+++	19a	+	36c	+
4c	+	20a	++	37c	+
4b	+++	21c	+	38c	+
5a	+	22c	+	39c	+
6a	++	23c	+	40a	+
7a	+++	24b	++	41c	+
8c	+	25c	+	42b	+
9a	++	26c	++	43a	+
10a	+	27a	++	44c	+
11a	+	28c	++	45d	++
12c	+	29a	++	46a	++
13a	+	30a	++	47c	+
14b	+	31c	+	48c	+
15a	+	32a	+	49c	+
16b	+	33a	+	50c	+

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
51a	++	68a	+	85b	+
52a	++	69a	+	86b	+
53b	++	70f	+	87c	++
54a	+	71c	+	88a	+
55c	+	72c	+	89a	++
56c	+	73c	+	90a	+
57c	+	74a	+++	91a	+
58b	+	75b	+	92d	++
59c	++	76c	+	93c	+
60b	+	77d		94c	+
61b	+	78f	+	95c	+
62b	++	79d	+	96b	+
63a	+	80a	++	97d	+
64a	+	81c	+++	98a	+
65c	++	82a	+	99b	+
66C	+	83c	+	100e	
67c	+	84b	+	101c	+

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
102b	+	119c	+	136a	+
103b	+	120a	+	137a	+
104b	+	121b	+	138b	+
105b	+	122a	+	139b	++
106b	+	123c	+	140c	+
107a	+	124a	+	141c	+
108b	+	125c	+	142a	+
109a	+	126c	+	141d	+
110a	+	127b	+	143h	+
111b	+	128c	+	144a	+
112b	+	129b	+	145h	+
113b	+	130a	+	146a	+
114b	+	131a	+	147b	+++
115b	+	132b	+	148b	+
116c	++	133b	+	149c	++
117a	+	134a	+	150c	+
118b	+	135a	+	151b	++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
152a	++	160d	+	179b	+
153c	+	167f	+++	180b	+
154a	+	168b	++	181c	+
155a	+	169c	+	182c	+
156a	+	170a	+	183b	+
142b	+	352c	+++	184a	+
157a	+	171a	+	185a	+
158b	+	162b	+	186a	+
159b	+++	172a	++	187b	+
160c	+++	173b	+++	188a	+
161a	++	174b	+	183c	+
162a	++	175b	+	189a	+
163a	++	176b	++	190a	+
164a	+	353a	+++	184b	+
165b	+	177b	+	185b	+
166b	+	178b	++	191b	+
159c	+	173c	+	192b	+

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
191c	+	207b	+	224b	+
181d	+	208b	+	225b	+
193c	+	209b	+	226c	+
182d	+	210a	+	227b	++
194c	+	211b	+	228d	++
195b	+	212g	+	229d	++
196b	+	213b	+	230f	+++
197a	+	214b	+	231a	++
198b	++	215a	+	232b	
199b	+++	216a	+	233b	++
200b	+	217a	+	234e	++
201b	+	218a	+	235a	+
202b	+	219a	+	247b	+
203b	++	220a	+	236a	+
204b	++	221c	+	237a	+
205b	++	222b	+	248a	+
206b	+	223b	+	238a	+

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
239a	+	257d	++	274c	+
240a	+	258d	+++	275a	+
241a	+	259d	+	269a	+
242a	++	260a	+	276b	+
243a	++	261a	+	277a	+
244b	+	262d	+++	350d	+
245c	+	263d	+++	355a	+
246a	+	264b	+	279c	+
249d	++	265a	+	280b	+
250d	+++	266c	+	281b	+
251a	+	267i	++	282a	+
252a	+	268b	+	348a	+
253c	+++	269b	+	351d	+++
354b	+++	270a	+	283b	+
254a	+	271c	+	284c	+
255a	+	272b	+	285a	+
256d	+++	273c	+	286b	+

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
287a	+	303a	+	320b	+
288a	+	304a	+	321b	+
289b	+	305a	+	322b	+
290a	+	306a	+	323b	+
291a	+	307c	+	324b	++
292a	+	308b	+	325e	+
349a	+	309b	+	326c	+
293a	+	310b	+	327b	+
294a	+	311a	+	328c	+
295b	+	312a	+	329a	+
296a	+	313a	+	330b	+
297a	+	314b	+	331b	+
298a	+	315f	+	332b	+
299a	+	316a	++	333b	+
300a	+	317a	+	334a	+
301b	+	318a	+	335d	+
302a	+	319b	++	278b	+

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
336c	+	369b	++	377b	+
337a	+	367b	+++	365a	+
338b	+	368a	++	378c	+
339e	++	372a	+	379a	+
340c	++	359c	+	366b	+
341a	+	373c	+++	380d	+
342c	+	374a	++	381b	+
343b	+	359d	+	382a	+
344c	+	360c	+	383a	+
345c	+	365b	+	384b	+
346c	++	361c	+	385c	+
347a	+	366c	+		
356b	+	362b	+		
357d	+++	375a	+		
358a	+	363b	+		
370b	+++	376b	+		
371a	+++	364b	+		

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
386c	+	401a	+++	415d	++
387a	+	402b	+	416e	+
388b	+	402c	+	416f	++
389c	+	403h	+	417e	+++
390b	+++	404b	+	418b	+++
391c	+	405b	+	419b	++
392a	+	406b	+	420e	+++
393b	++	407b	+	421e	+
394b	+	408b	+	422a	+
395d	+++	409e	+	423e	++
396a	+	410e	+	424e	+
397a	++	411d	++	424f	++
398c	+	411c	++	425e	+
399f	+	411b	++	426c	+
400d	++	412a	++	427b	+
401b	+++	413b	++	428b	+
400c	++	414d	++	429a	++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
430b	+	447c	+	463c	+
431e	+++	448e	+	464d	+
432a	++	449d	+	465c	+
433b	++	450d	++	466c	+
434e	+	451d	++	467c	+++
435e	+	452d	++	468g	+++
436e	+	455c	++	469g	++
437e	+	455d	+++	470e	++
438c	+	453d	+	472c	+
439c	+	454c	+	471e	+
440c	+	457c	+	474e	+
441e	+	456c	+	475c	+++
442c	+	458c	+	476a	+
443e	+	459c	+		
444c	+	460d	+		
445c	+	461c	+		
446c	+	462c	+		

ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

Все патенты U.S. и U.S. и опубликованные заявки на патенты PCT, цитированные в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

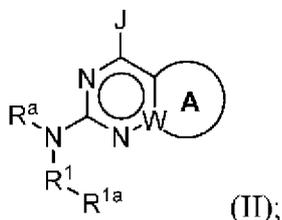
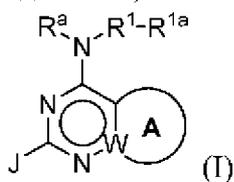
ЭКВИВАЛЕНТЫ

Приведенная выше в письменном виде заявка считается достаточной для того, чтобы позволить специалисту в данной области техники практически использовать настоящее изобретения. Объем настоящего изобретения не ограничивается приведенными примерами, поскольку примеры предназначены для единичной иллюстрации одного объекта настоящего изобретения, и другие функционально эквивалентные варианты осуществления входят в объем настоящего изобретения. Различные модификации

настоящего изобретения в дополнение к представленным и описанным в настоящем изобретении, очевидны для специалистов в данной области техники из предшествующего описания и входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты настоящего изобретения обязательно включены в каждый вариант осуществления настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, описываемое формулой (I) или формулой (II):



или его фармацевтически приемлемая соль;

в которой:

A означает необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, частично ненасыщенное циклоалкильное кольцо или частично ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

W означает C или N;

R^a означает H или алкил;

R¹ означает гетероарил;

R^{1a} означает H или необязательно замещенный -C(O)алкил, -C(O)арил, -C(O)гетероарил, -C(O)O(алкил), -C(O)(гетероцикл), -C(O)NR^xR^y, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J означает H, галоген, -OR², -NR²R³, -C(O)NR²R³, -C(O)O(алкил), -C(O)OH, арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R² означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксилалкил;

R³ означает H или алкил; или

R² и R³, взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a};

R^{2a} в каждом случае независимо означает галоген, гидроксигруппу, -C(O)H, оксогруппу, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NH(R⁵) или необязательно замещенный алкил, алкоксил, гидроксилалкил, гетероарил, арил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу или -N(алкил)₂;

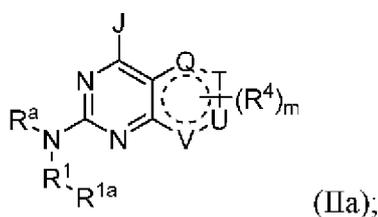
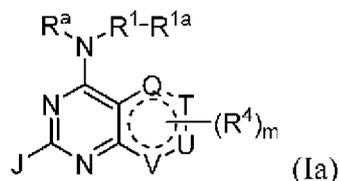
или любые два геминальных или вицинальных R^{2a}, взятые вместе, могут образовать спирановое или конденсированное циклоалкильное кольцо;

R⁵ в каждом случае независимо означает необязательно замещенный алкил,

арилалкил, арил, гетероарилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил; и

R^x и R^y каждый независимо означает H, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксипалкил.

2. Соединение по п. 1, где соединение описывается формулой (Ia) или формулой (IIa):



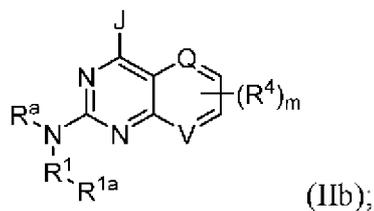
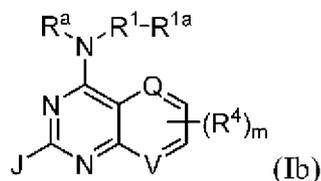
в которой:

в соответствии с валентностью Q, T, U и V каждый независимо означает CH, CH₂, N, NH, O или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо означает галоген, цианогруппу, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксипалкил, аминокалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксипциклоалкил, аминокциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ или -S(O)₂R⁵;

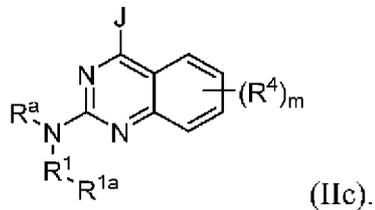
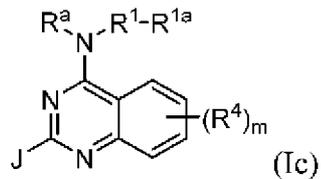
m означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

3. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (Ib) или (IIb):

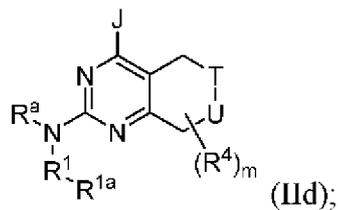
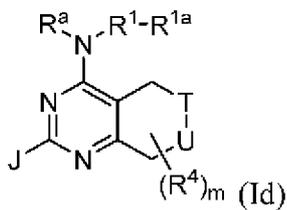


где Q означает CH или N; и V означает CH или N.

4. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (Ic) или (IIc):

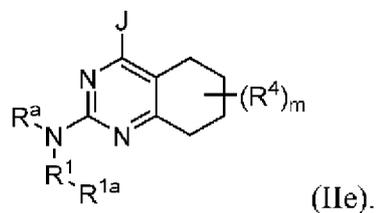
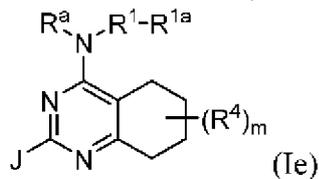


5. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (Id) или (IIId):



где T означает CH₂, NH, O или SO₂; и U означает CH₂, NH, O или SO₂.

6. Соединение по п. 2, где соединение описывается формулой (Ie) или (IIe):



7. Соединение по п. 3, где Q означает N; и V означает CH.

8. Соединение по п. 3, где Q означает CH; и V означает N.

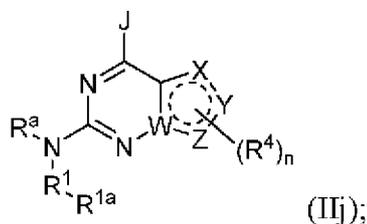
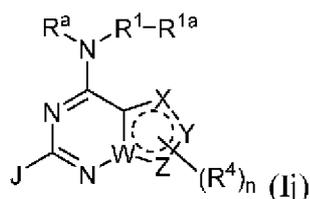
9. Соединение по п. 5, где T означает NH; и U означает CH₂.

10. Соединение по п. 5, где T означает CH₂; и U означает NH.

11. Соединение по любому из п.п. 2-10, где m равно 0 или 1.

12. Соединение по п. 1, где соединение описывается формулой (Ij) или формулой

(IIj):



в которой:

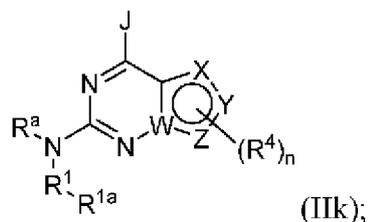
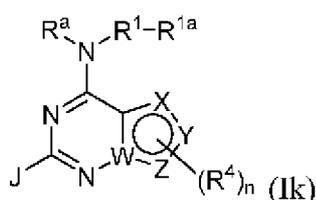
W означает C или N;

в соответствии с валентностью X, Y и Z каждый независимо означает CH, CH₂, CO, N, NH, O, S или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо означает цианогруппу, галоген, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксциклоалкил, аминоциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ или -S(O)₂R⁵;

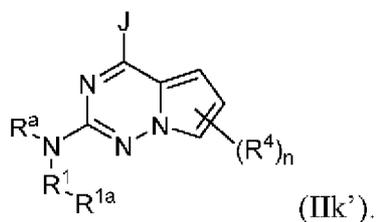
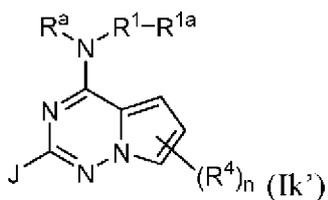
n означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

13. Соединение по п. 12, где соединение описывается формулой (Ik) или (IIk):

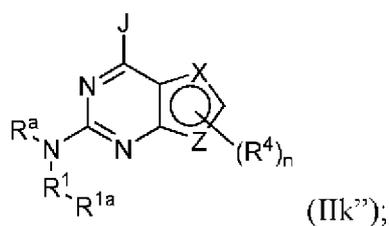
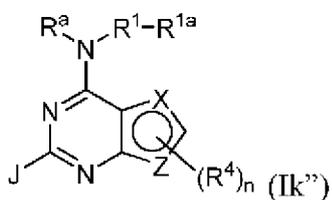


где X, Y и Z каждый независимо означает CH, N, NH, O, S или SO₂.

14. Соединение по п. 13, где соединение описывается формулой (Ik') или (IIk'):



15. Соединение по п. 13, где соединение описывается формулой (Ik'') или (Ik'''):



где по меньшей мере один из X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

16. Соединение по п. 15, где один из X и Z выбран из группы, включающей O, NH и S; и другой из X и Z означает CH.

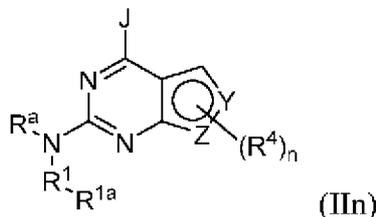
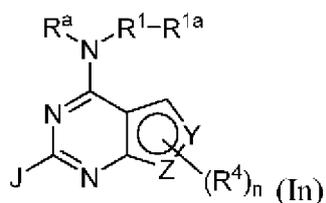
17. Соединение по п. 15 или 16, где X выбран из группы, включающей O, NH и S.

18. Соединение по п. 15 или 16, где Z выбран из группы, включающей O, NH и S.

19. Соединение по п. 15, где каждый из X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

20. Соединение по п. 19, где один из X и Z означает N и другой из X и Z означает NH.

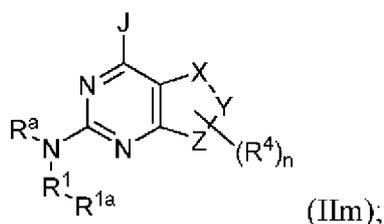
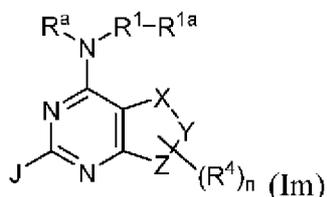
21. Соединение по п. 13, где соединение описывается формулой (In) или (In):



где каждый из Y и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

22. Соединение по п. 21, где Y означает N и Z означает NH.

23. Соединение по п. 12, где соединение описывается формулой (Im) или (IIIm):



где X, Y и Z каждый независимо означает CH₂, CO, NH, O, S или SO₂.

24. Соединение по п. 23, где каждый из X, Y и Z означает CH₂.

25. Соединение по п. 23, где один из X, Y и Z означает N или O.

26. Соединение по любому из п.п. 12-25, где n равно 0 или 1.

27. Соединение по любому из п.п. 1-26, где R⁴, если он содержится, выбран из группы, включающей необязательно замещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил и (гетероциклоалкил)алкил.

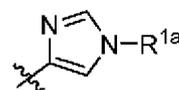
28. Соединение по любому из п.п. 1-27, где R^a означает H.

29. Соединение по любому из п.п. 1-28, где R¹ означает азотсодержащий гетероарилен.

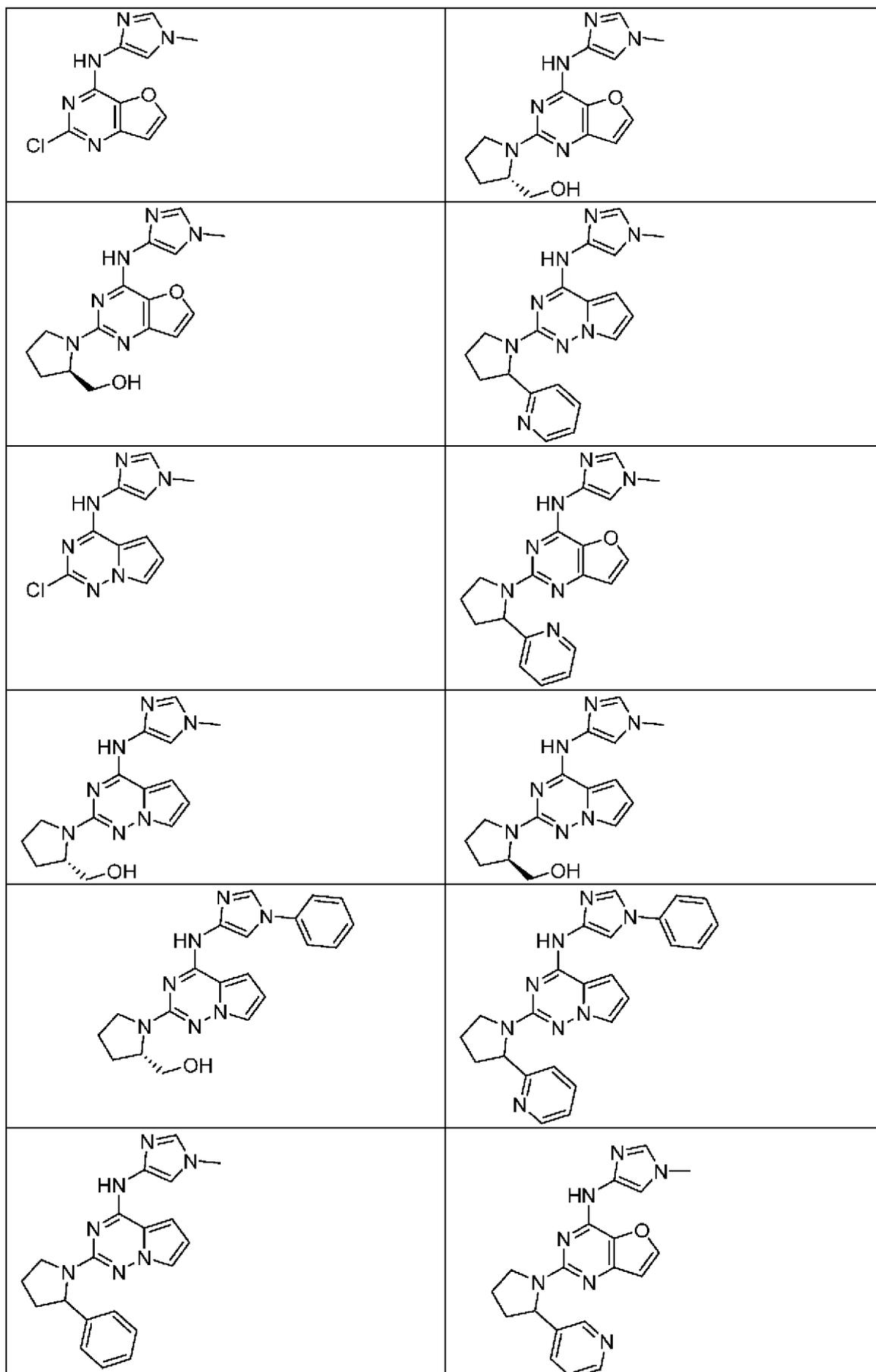
30. Соединение по любому из п.п. 1-29, где R¹ означает 5-членный азотсодержащий гетероарилен.

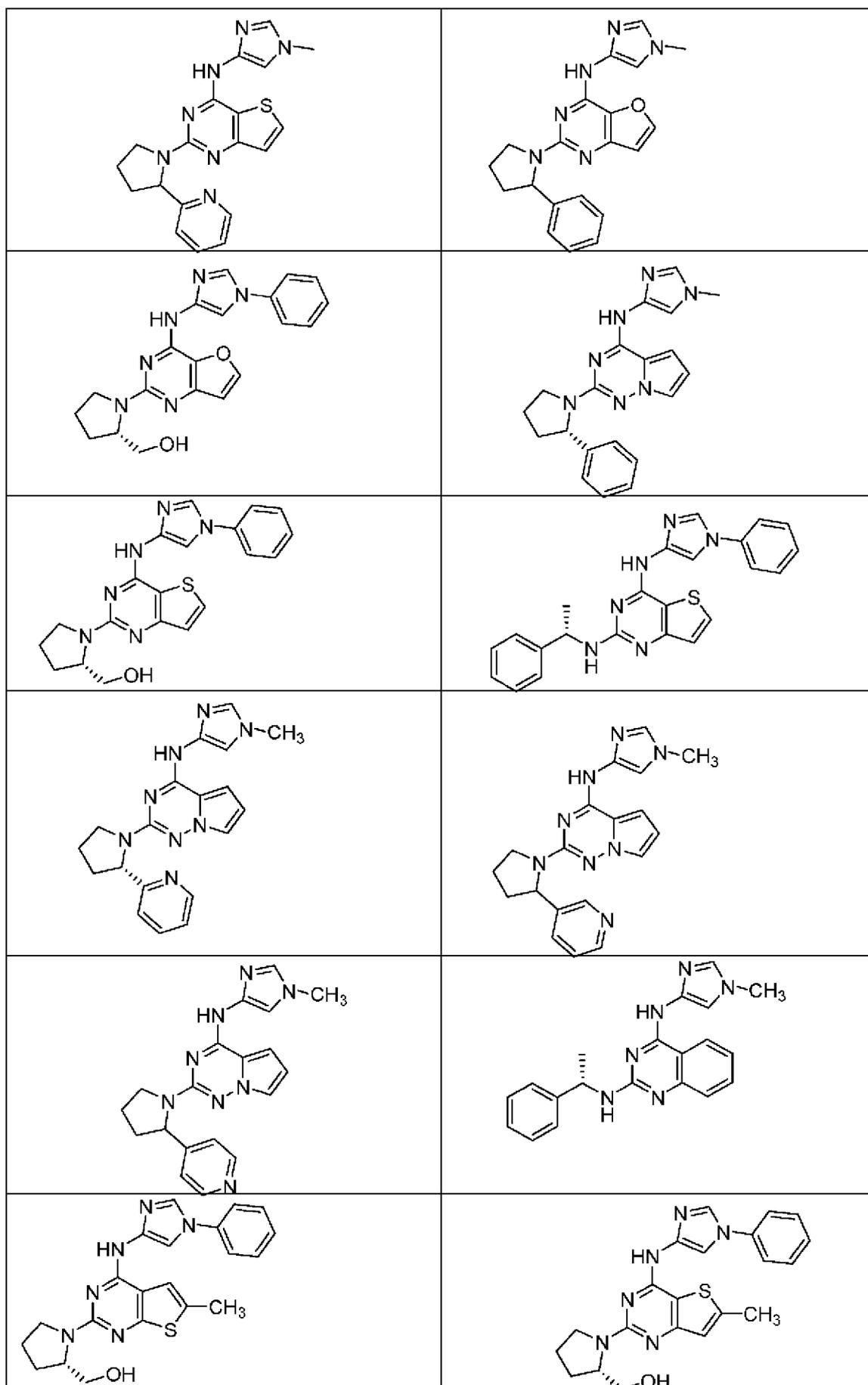
31. Соединение по любому из п.п. 1-30, где R¹ означает имидазолин.

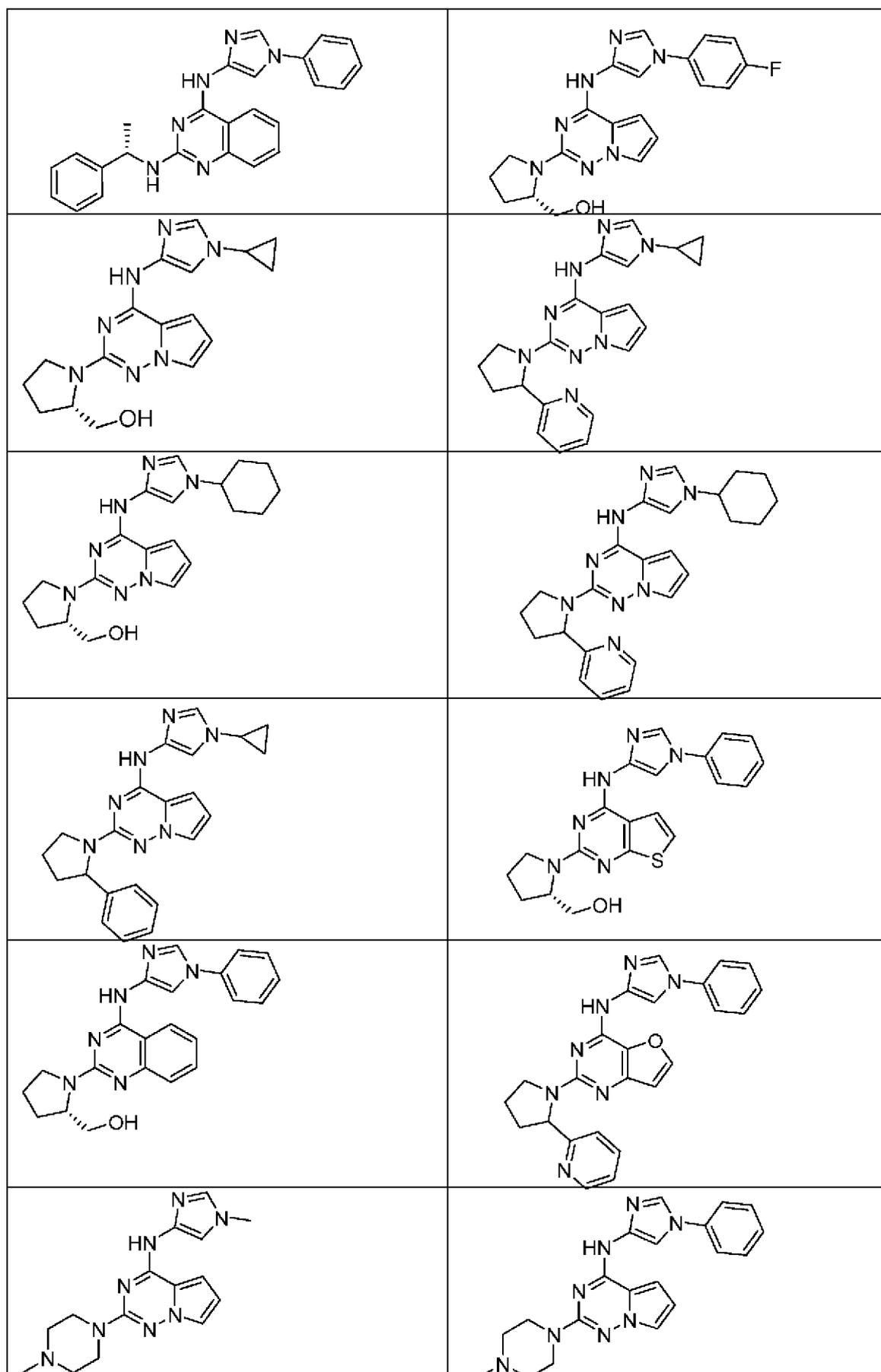
32. Соединение по любому из п.п. 1-31, где -R¹-R^{1a} означает

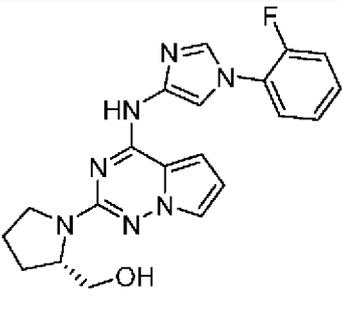
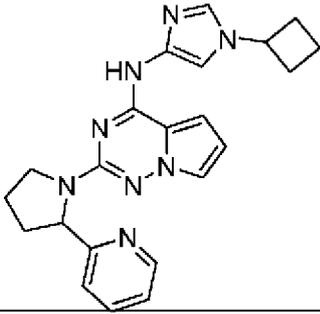
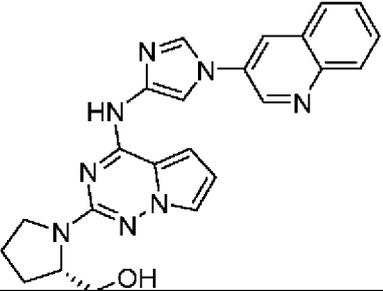
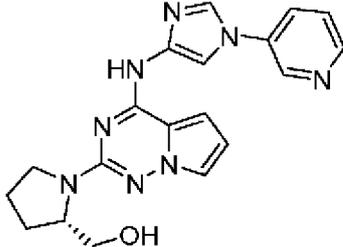
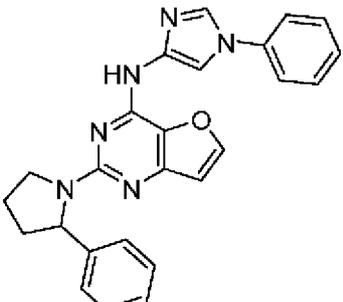
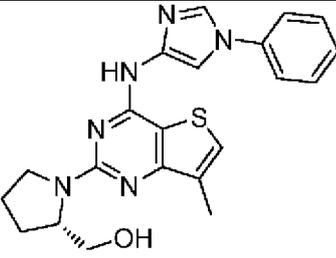
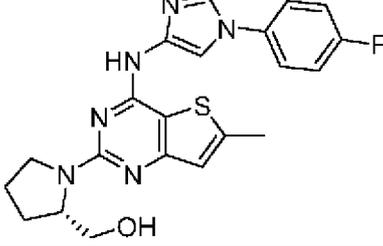
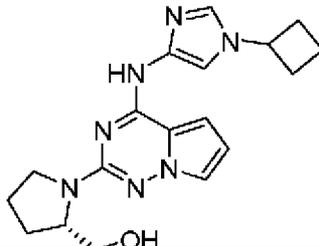
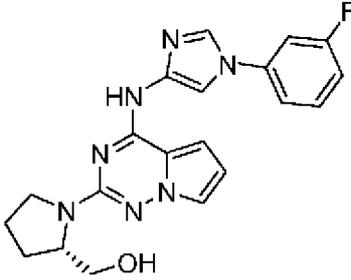
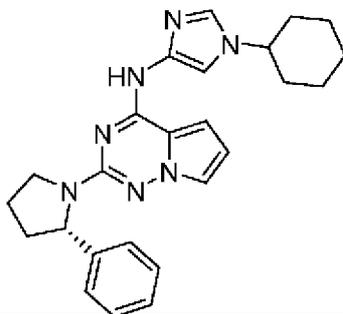


33. Соединение по любому из п.п. 1-32, где R^{1a} означает H.
34. Соединение по любому из п.п. 1-32, где R^{1a} означает необязательно замещенный фенил.
35. Соединение по любому из п.п. 1-32, где R^{1a} означает фенил, замещенный одним или большим количеством галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, $-C(O)NH_2$, гидроксилалкил, галогеналкил, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, циклоалкил, $-C(O)$ алкил, $-C(O)O$ -алкил, гетероциклоалкил, $-C(O)NH$ (алкил), $-C(O)N$ (алкил) $_2$, $-C(O)$ гетероциклоалкил, $-C(O)$ (пропинол), $-C(O)NH$ ((циклоалкил)алкил), или $-C(O)NH$ (циклоалкил).
36. Соединение по любому из п.п. 1-32, где R^{1a} означает фенил, замещенный двумя или большим количеством алкоксигрупп.
37. Соединение по п. 36, где R^{1a} означает 3,4,5-триметоксифенил.
38. Соединение по любому из п.п. 1-32, где R^{1a} означает замещенный фенил, где два соседних заместителя фенила, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо.
39. Соединение по любому из п.п. 1-32, где R^{1a} означает необязательно замещенный гетероарил, такой как хинолин.
40. Соединение по любому из п.п. 1-39, где J означает арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .
41. Соединение по любому из п.п. 1-39, где J означает $-NR^2R^3$.
42. Соединение по п. 41, где R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} .
43. Соединение по п. 42, где R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют пирролидин кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} .
44. Соединение по любому из п.п. 40-43, где R^{2a} в каждом случае независимо означает $-C(O)NH_2$, $-C(O)R^5$, гидроксилалкил, гетероарил или арил.
45. Соединение по любому из п.п. 40-44, где R^{2a} означает $-C(O)NH_2$.
46. Соединение по любому из п.п. 40-44, где R^{2a} означает гидроксилалкил.
47. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

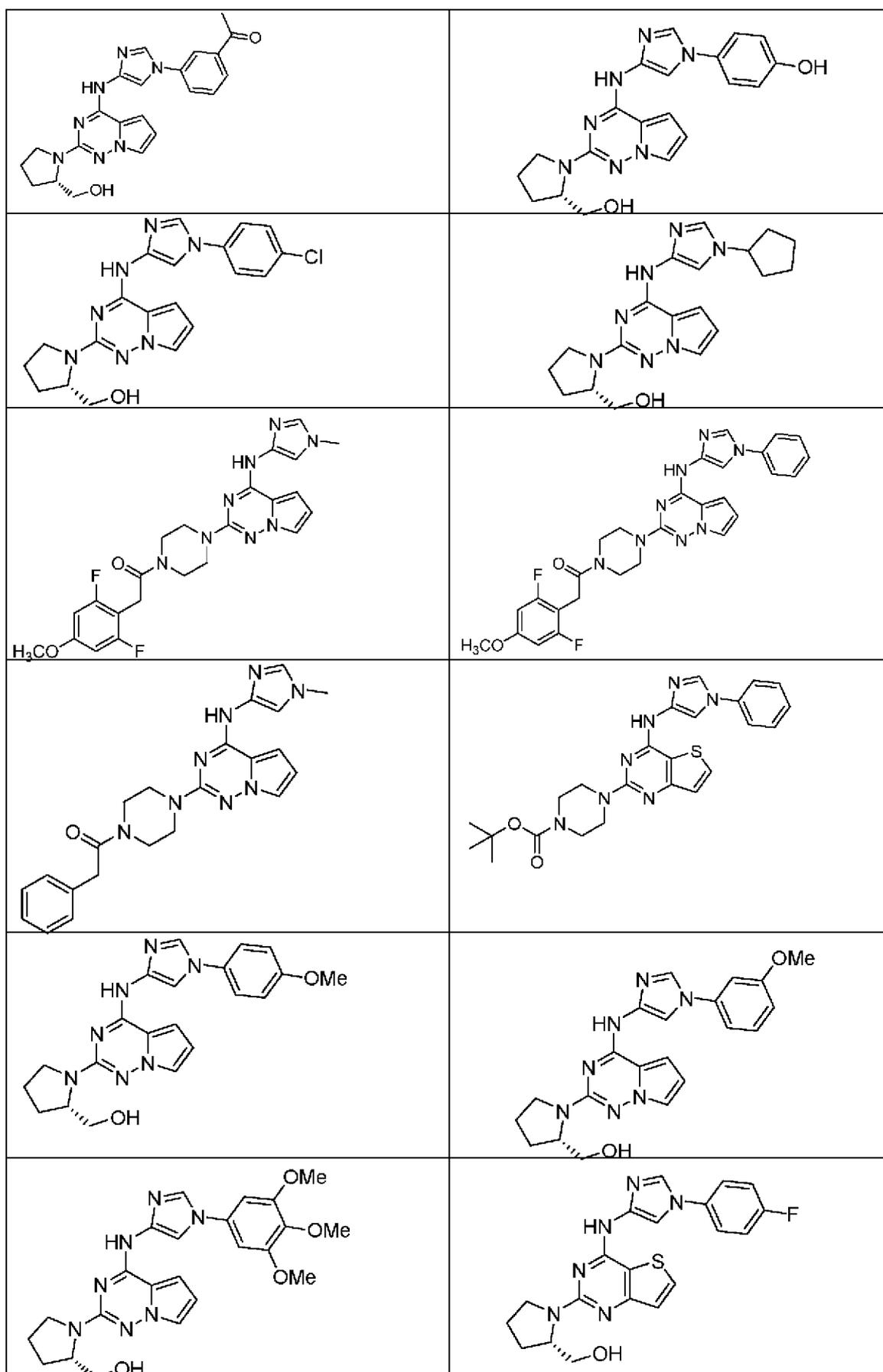


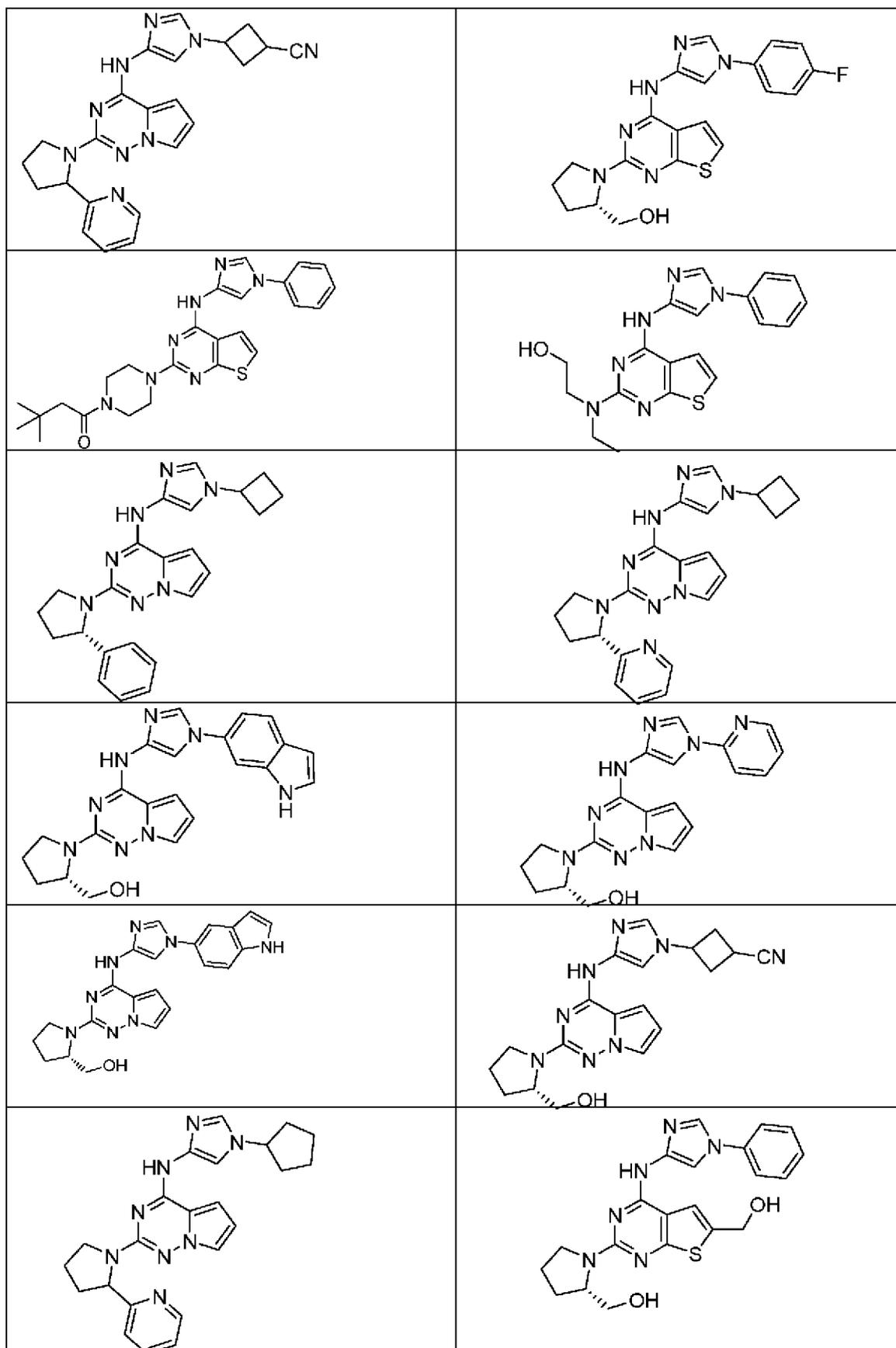


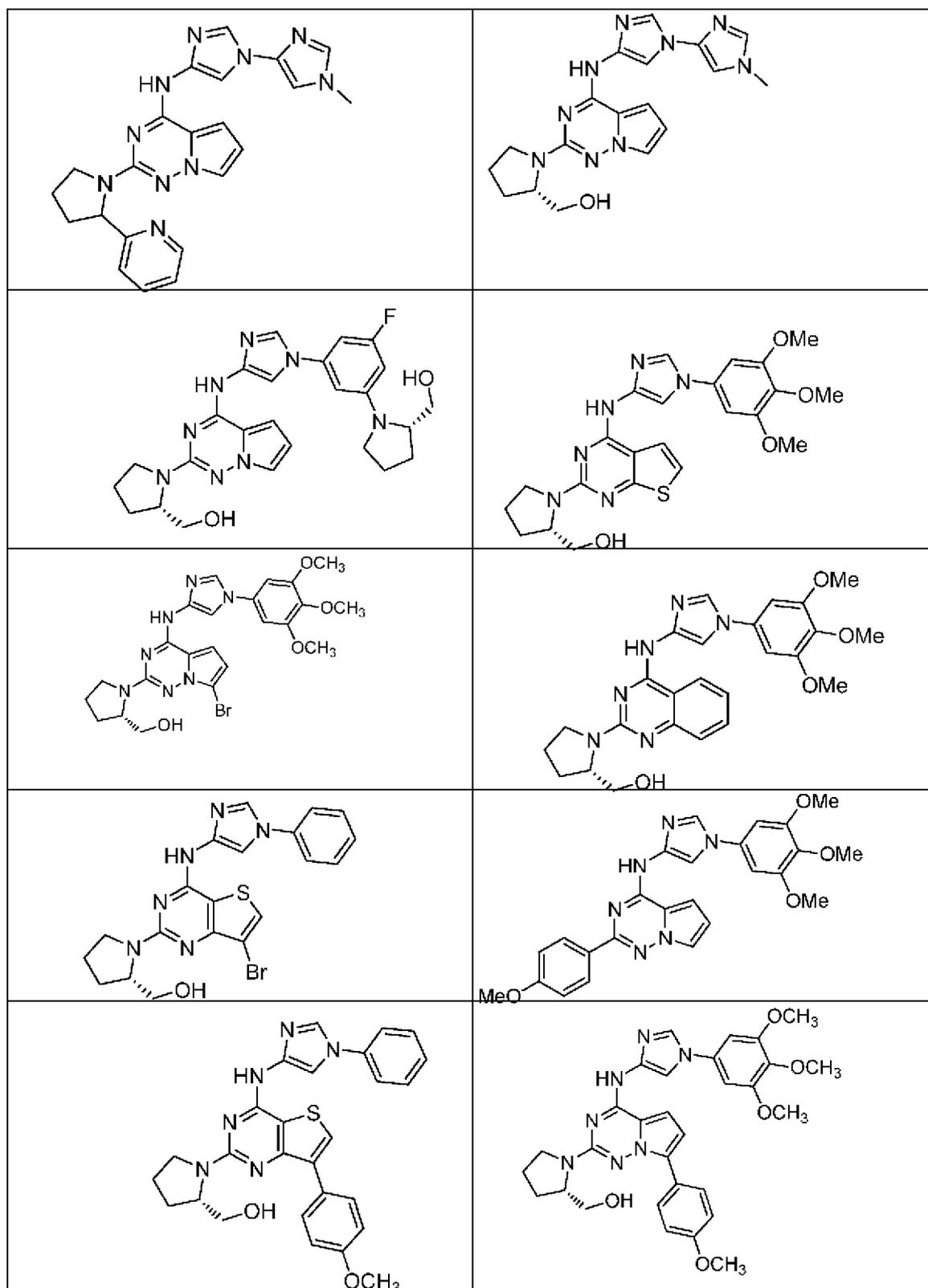


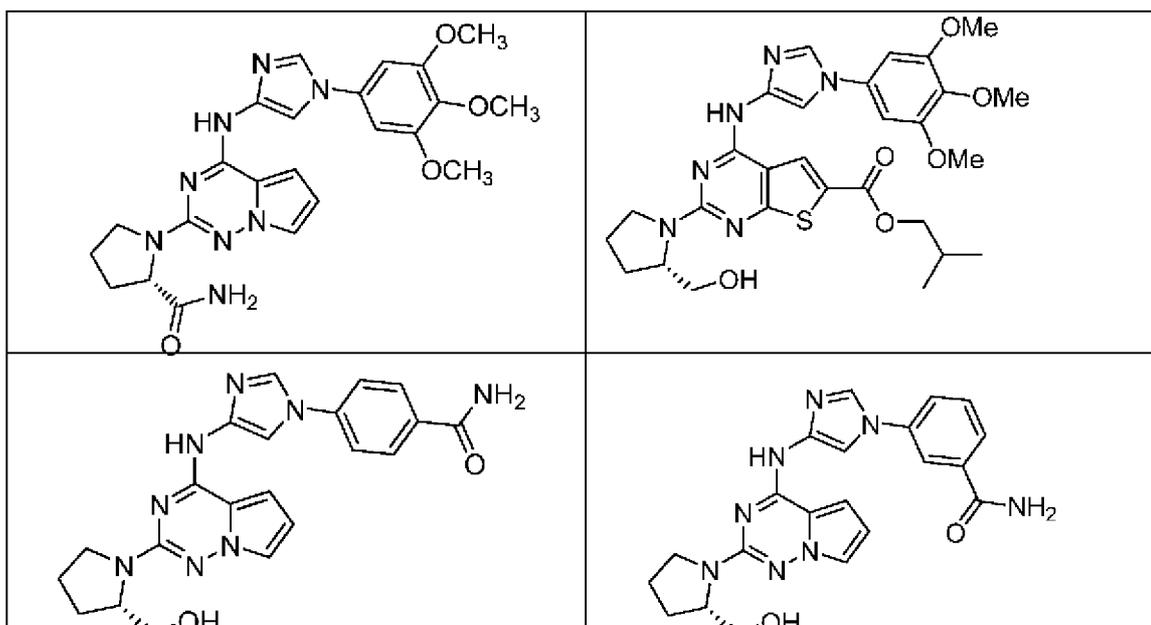
	
	
	
	
	

48. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

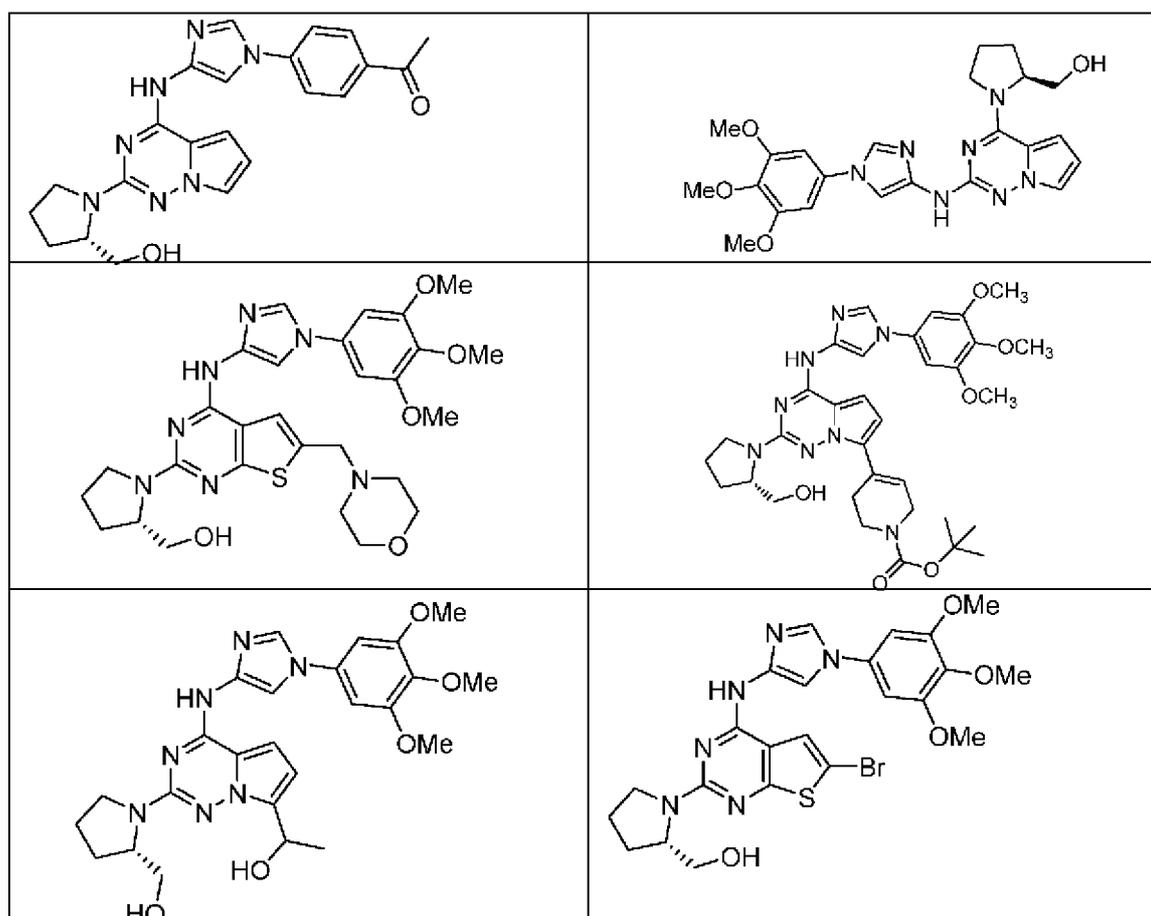


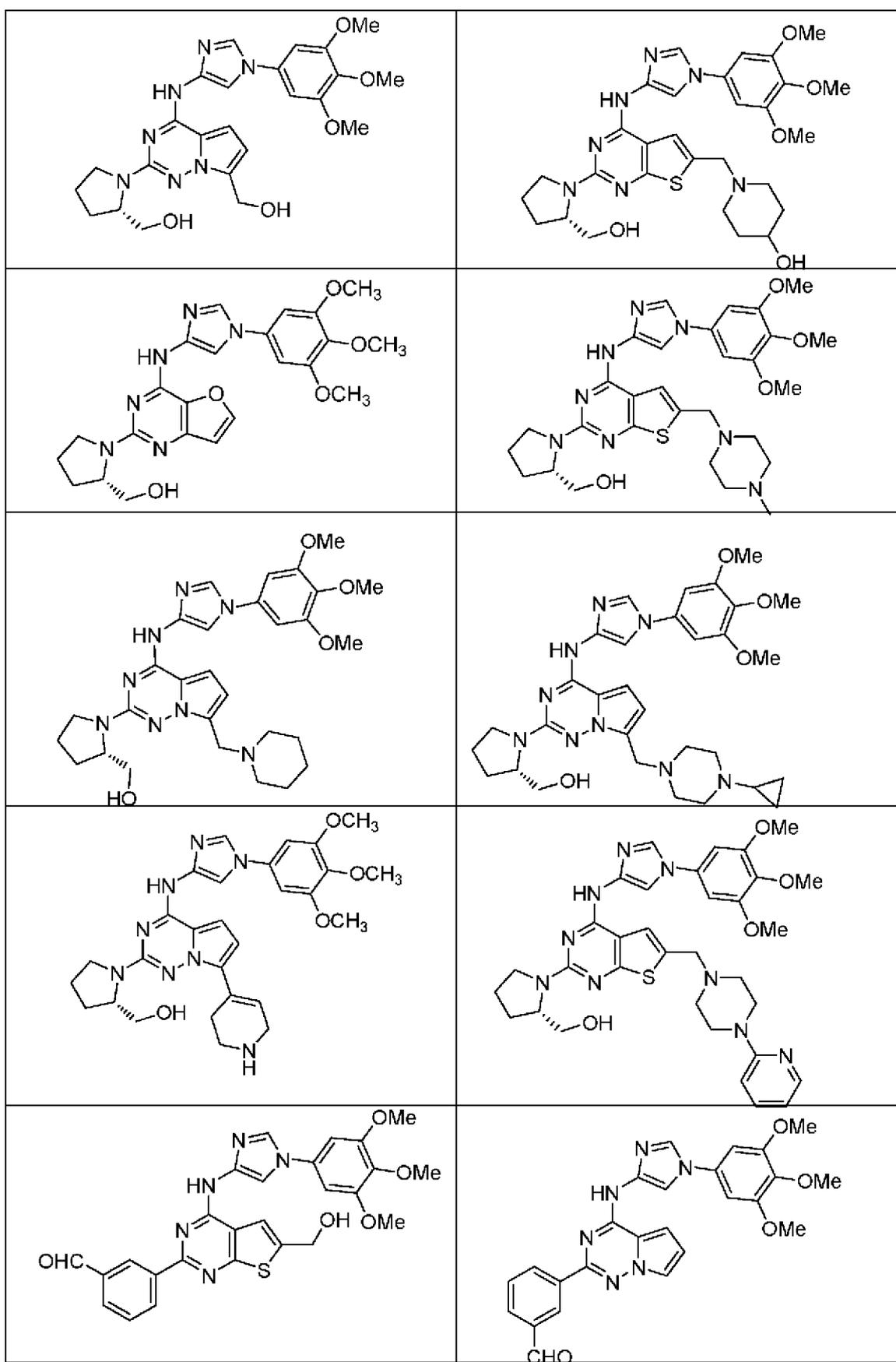


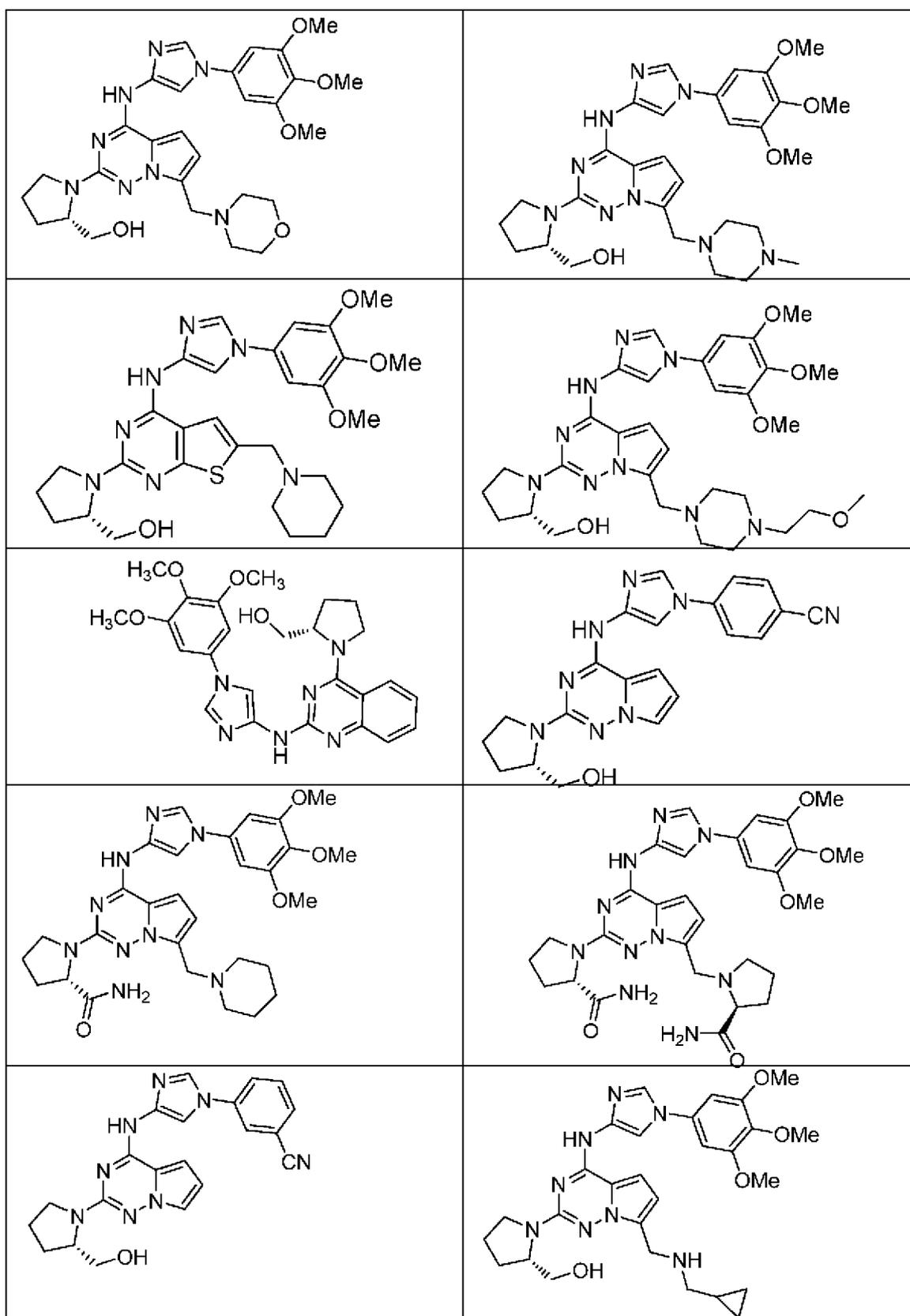


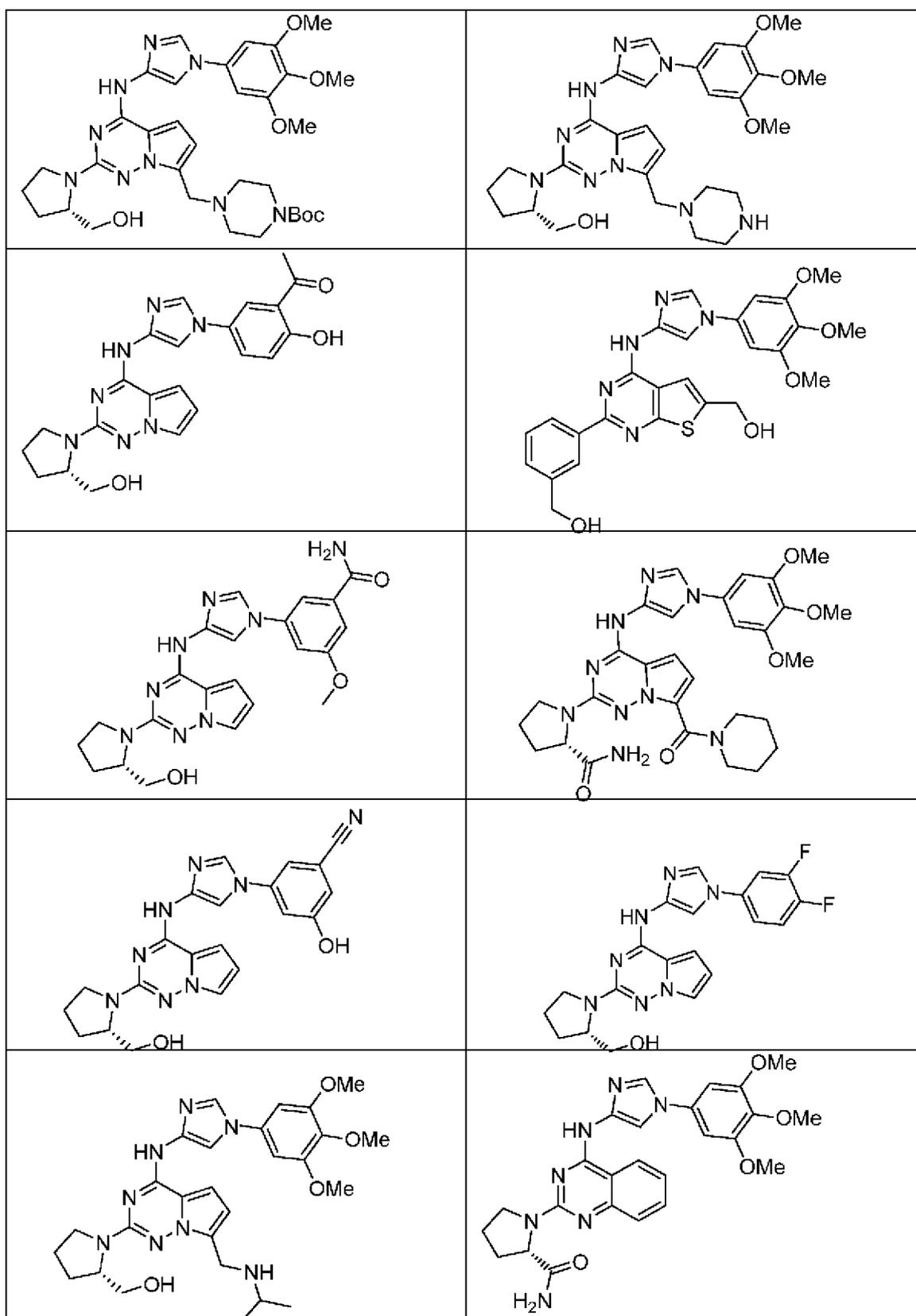


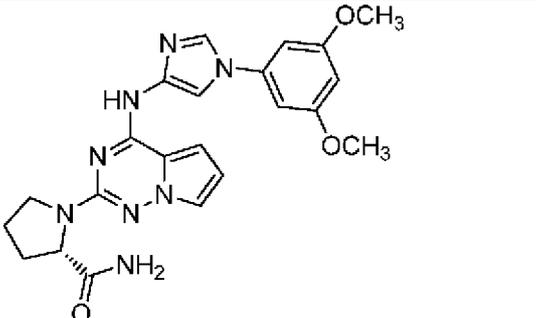
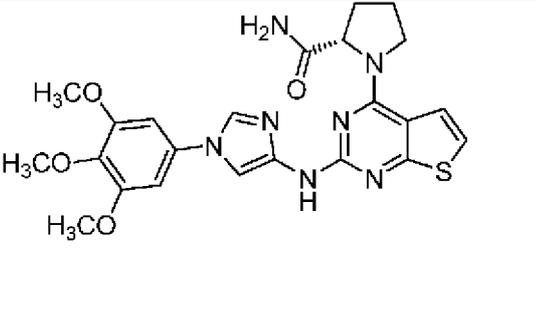
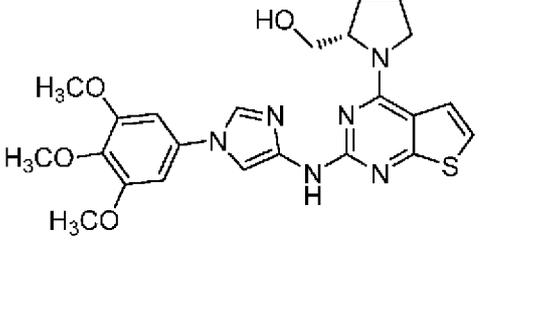
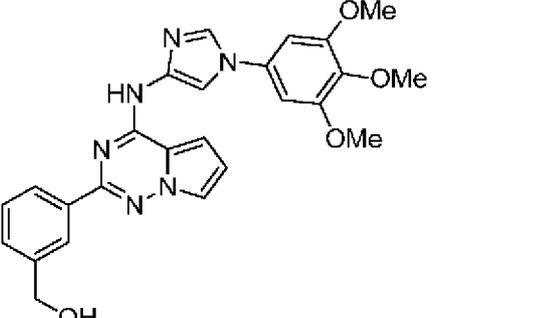
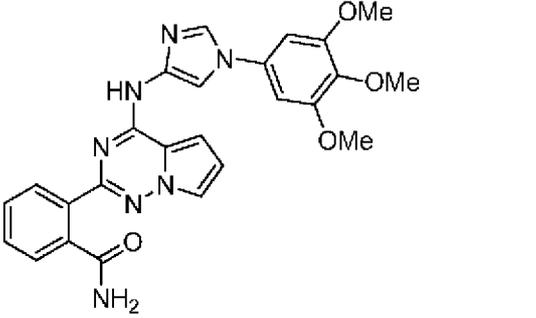
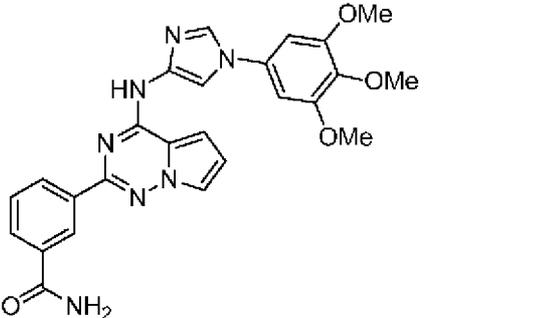
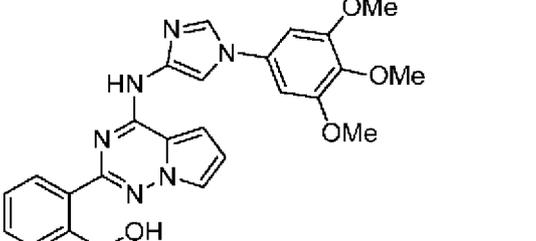
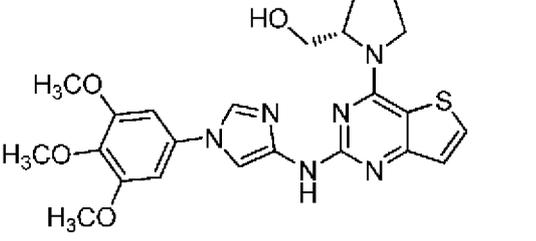
49. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:



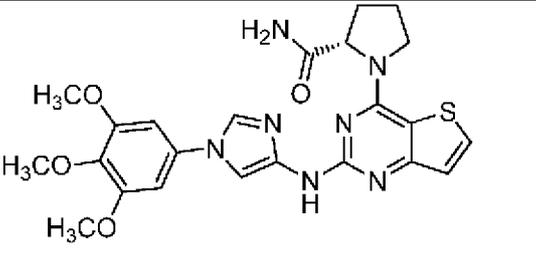
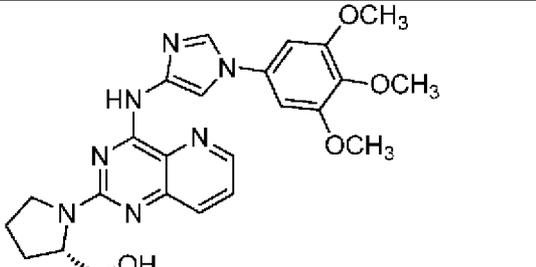


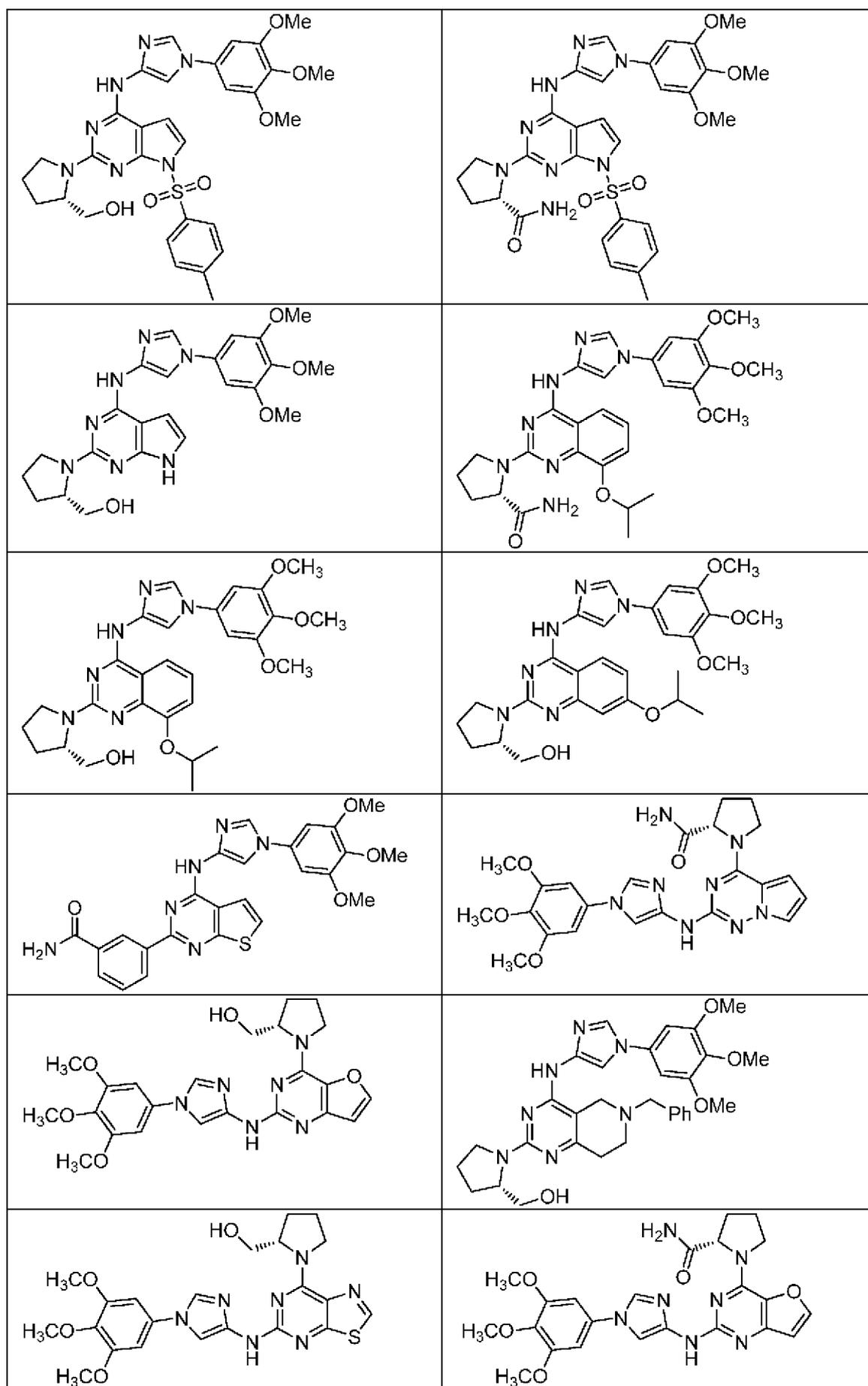


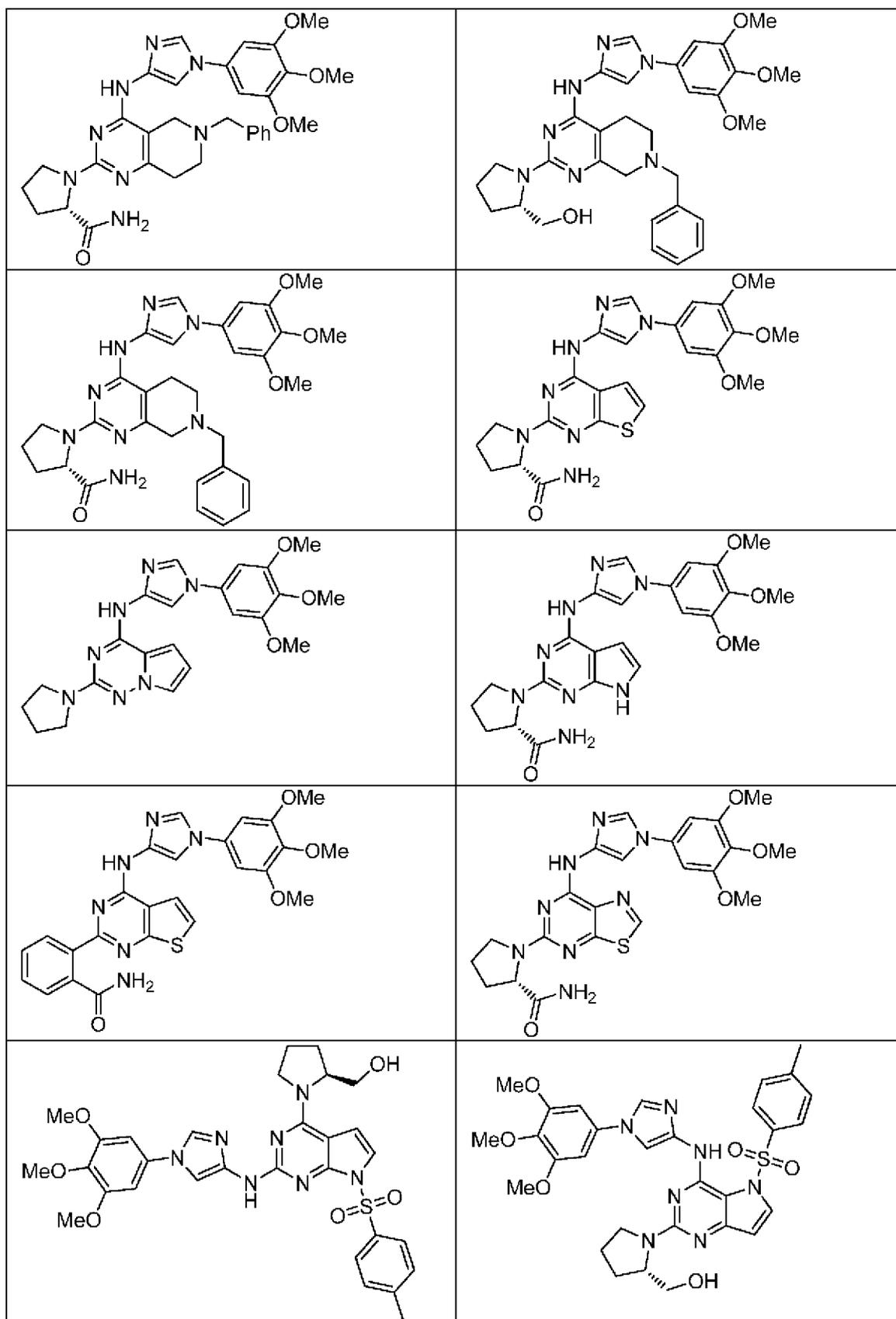


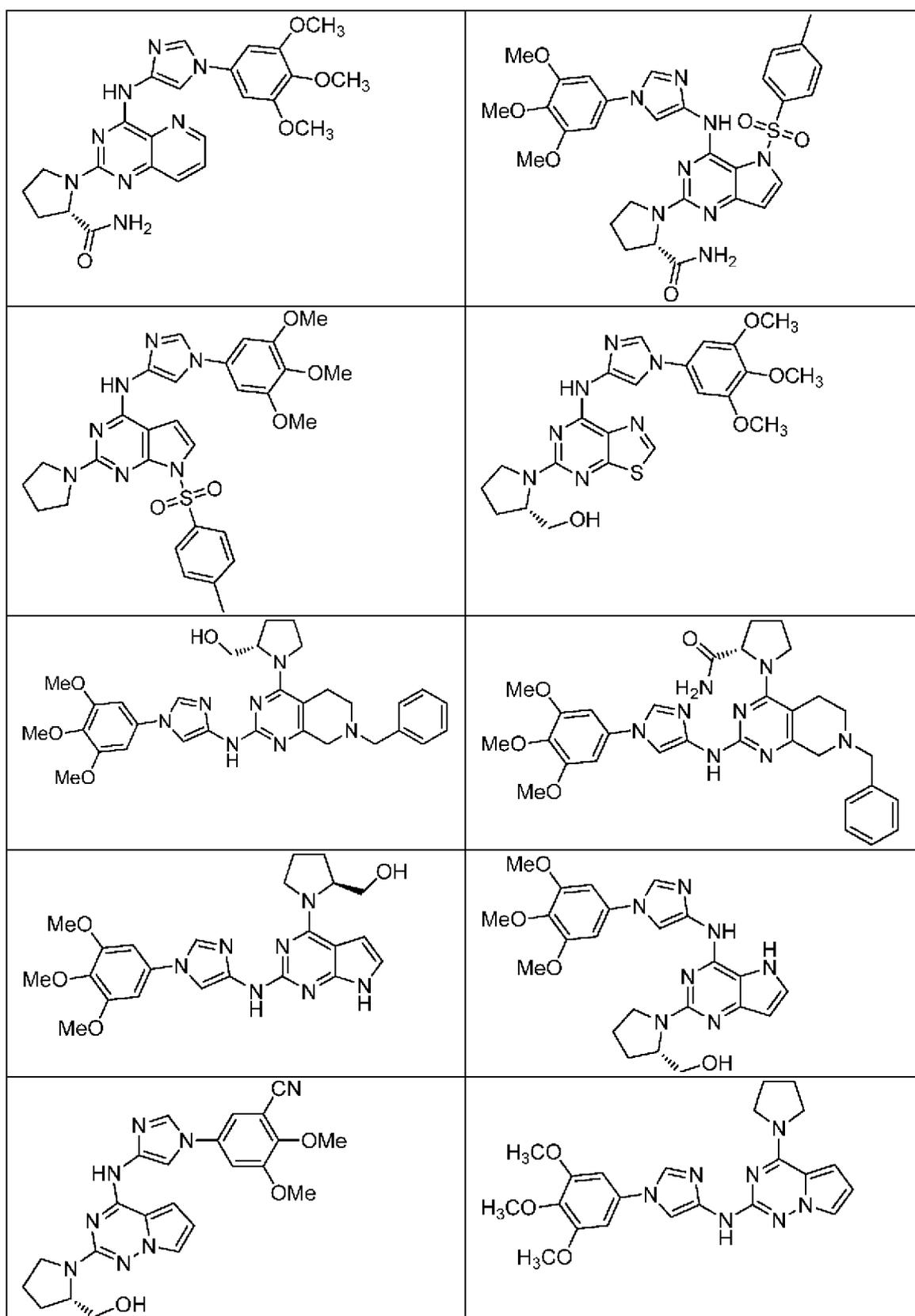
	
	
	
	

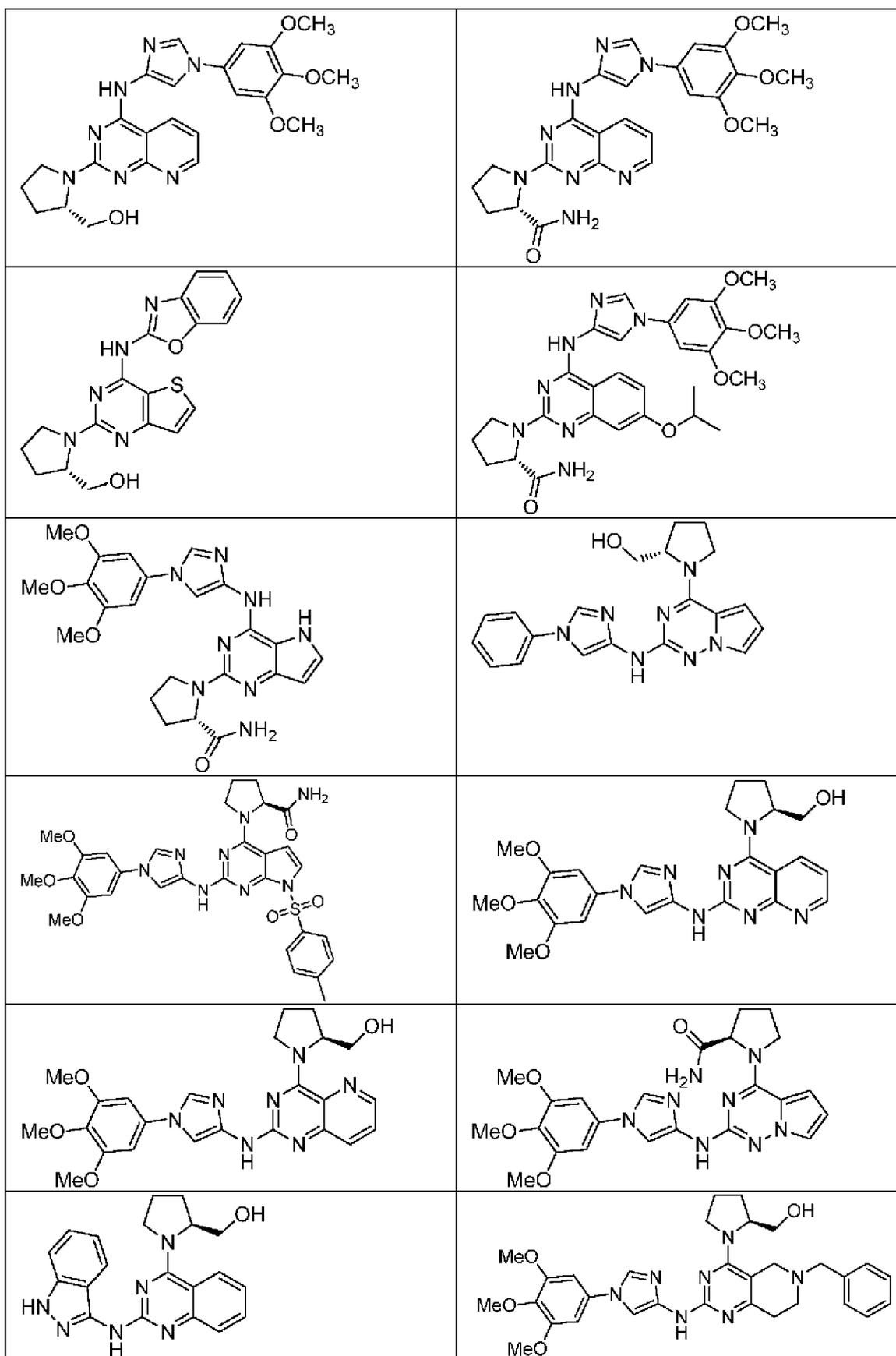
50. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

	
---	--

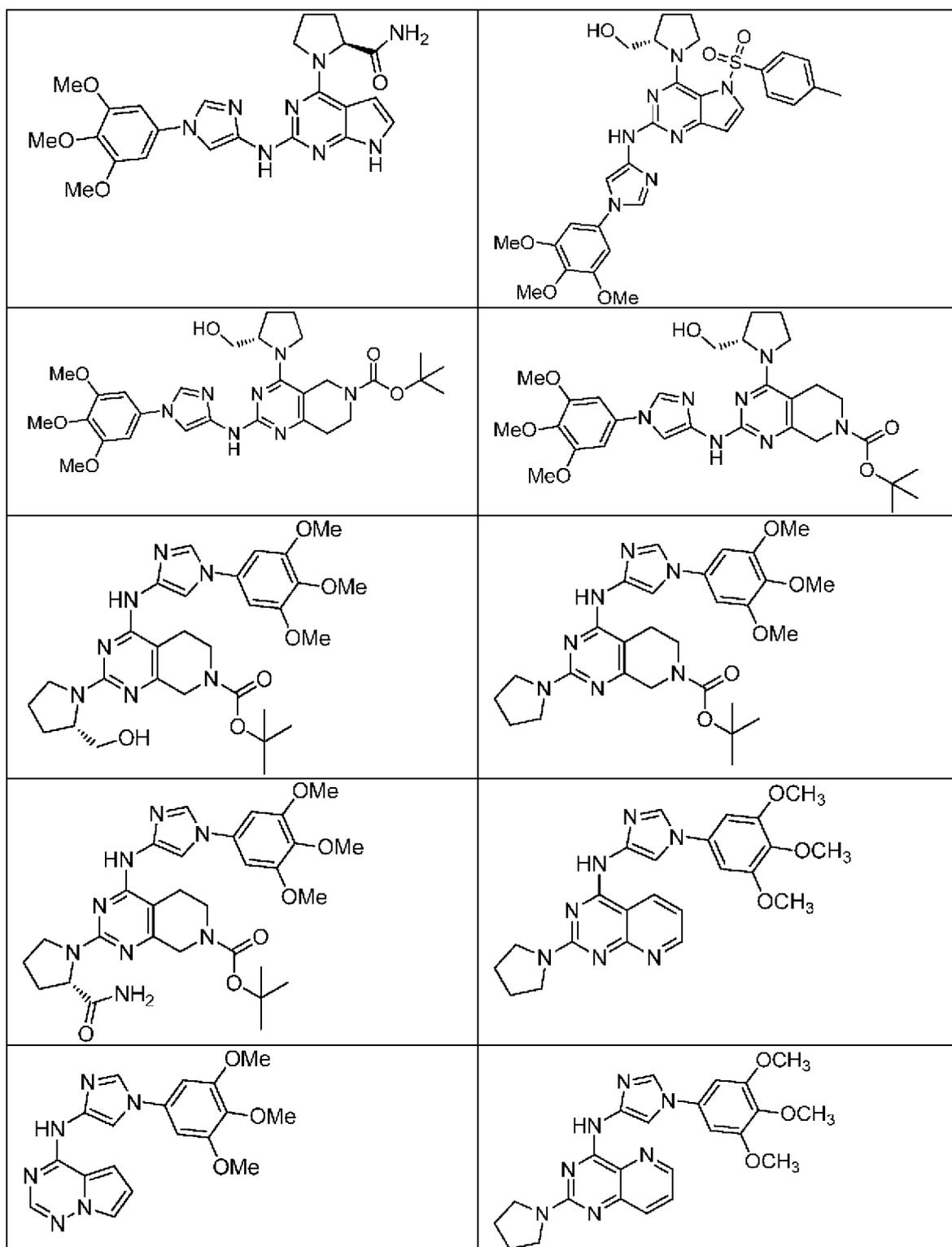


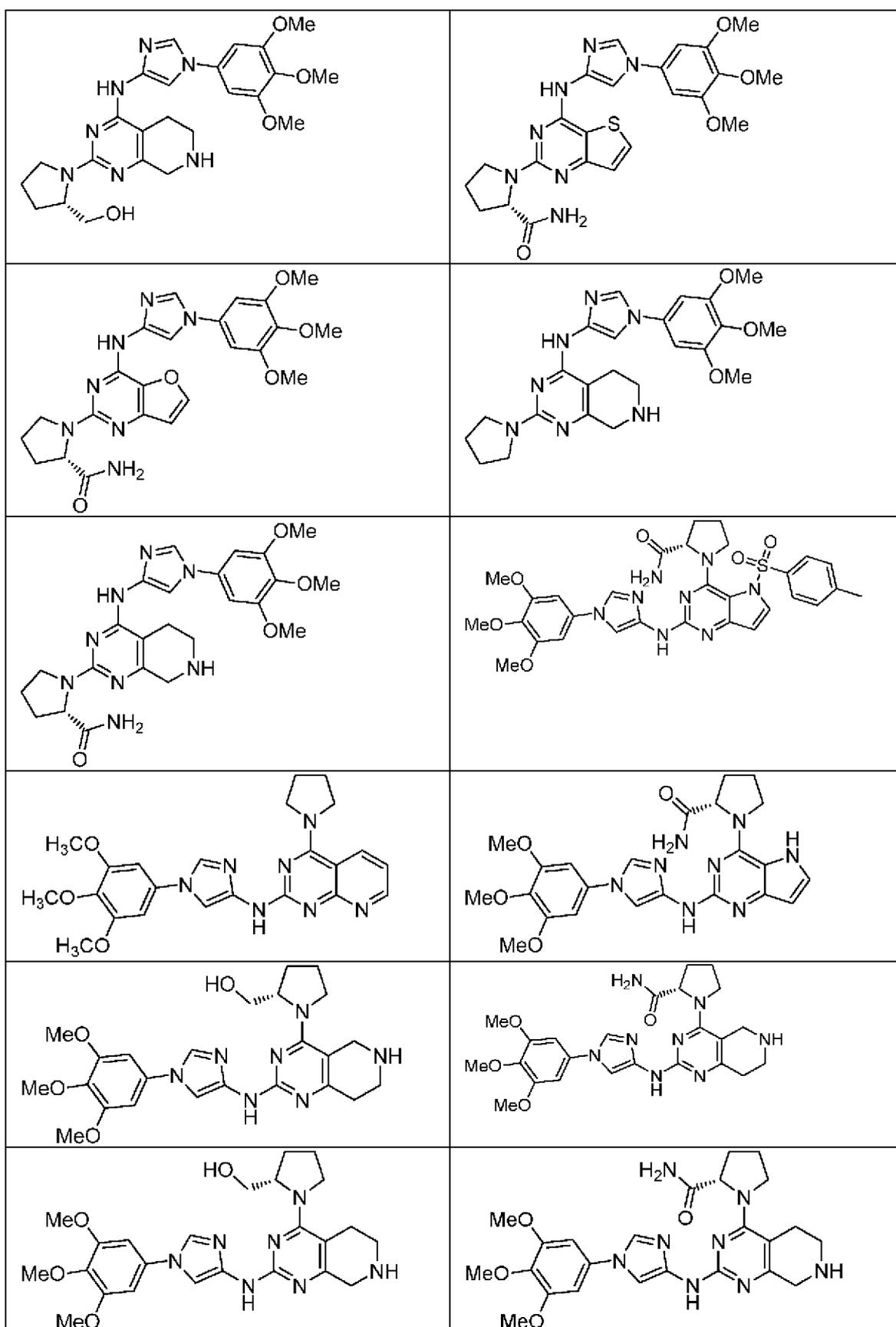


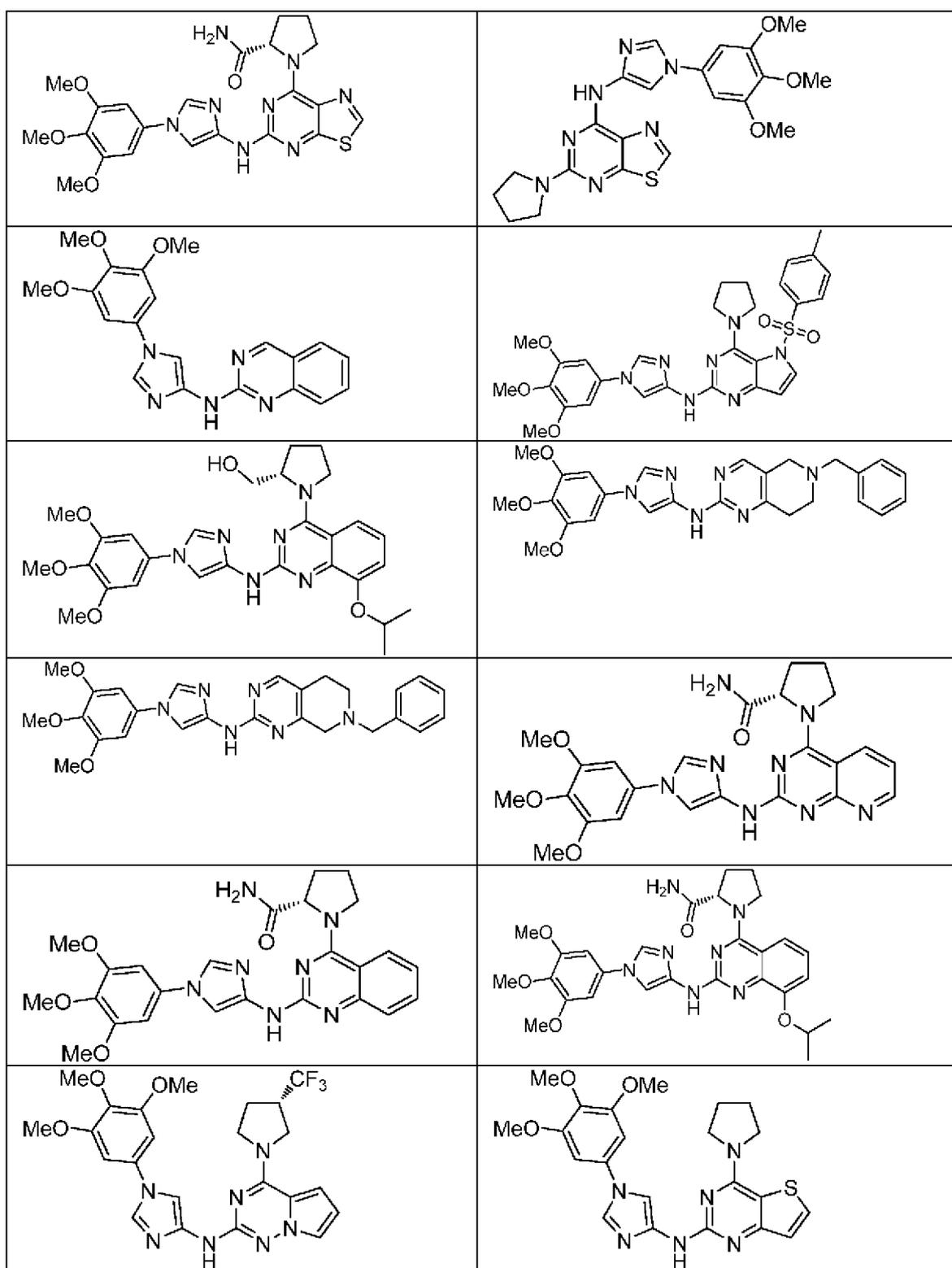


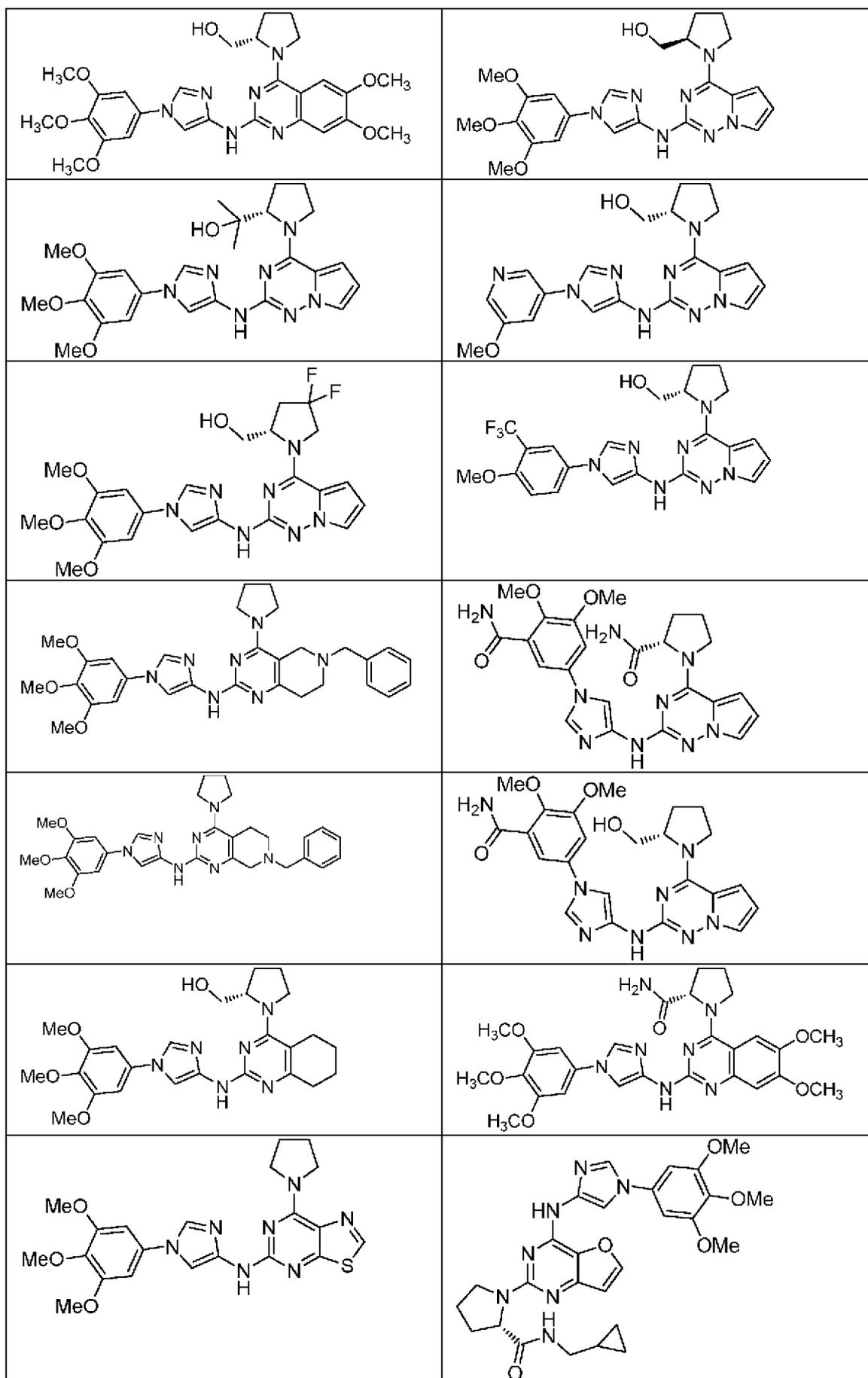


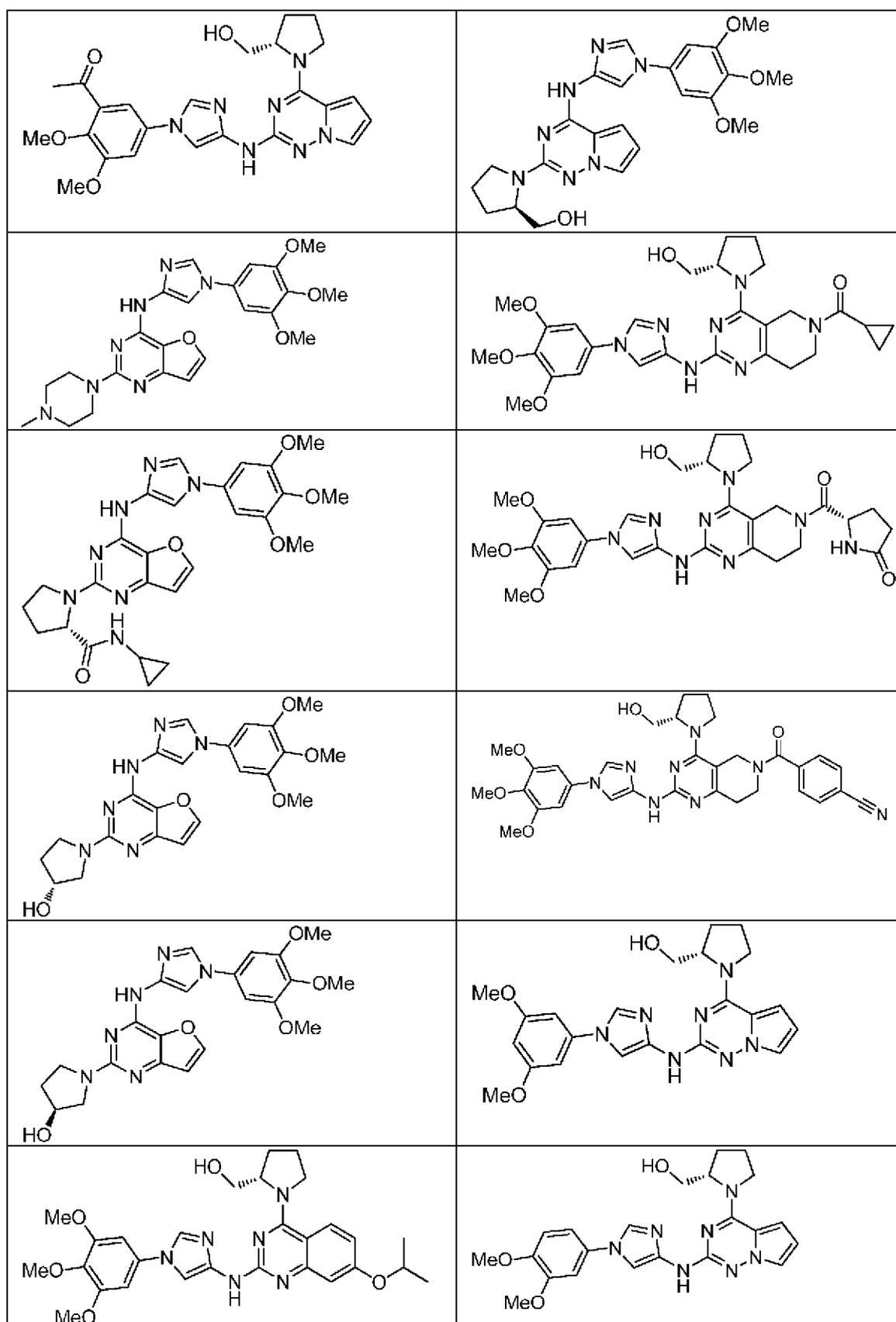
51. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

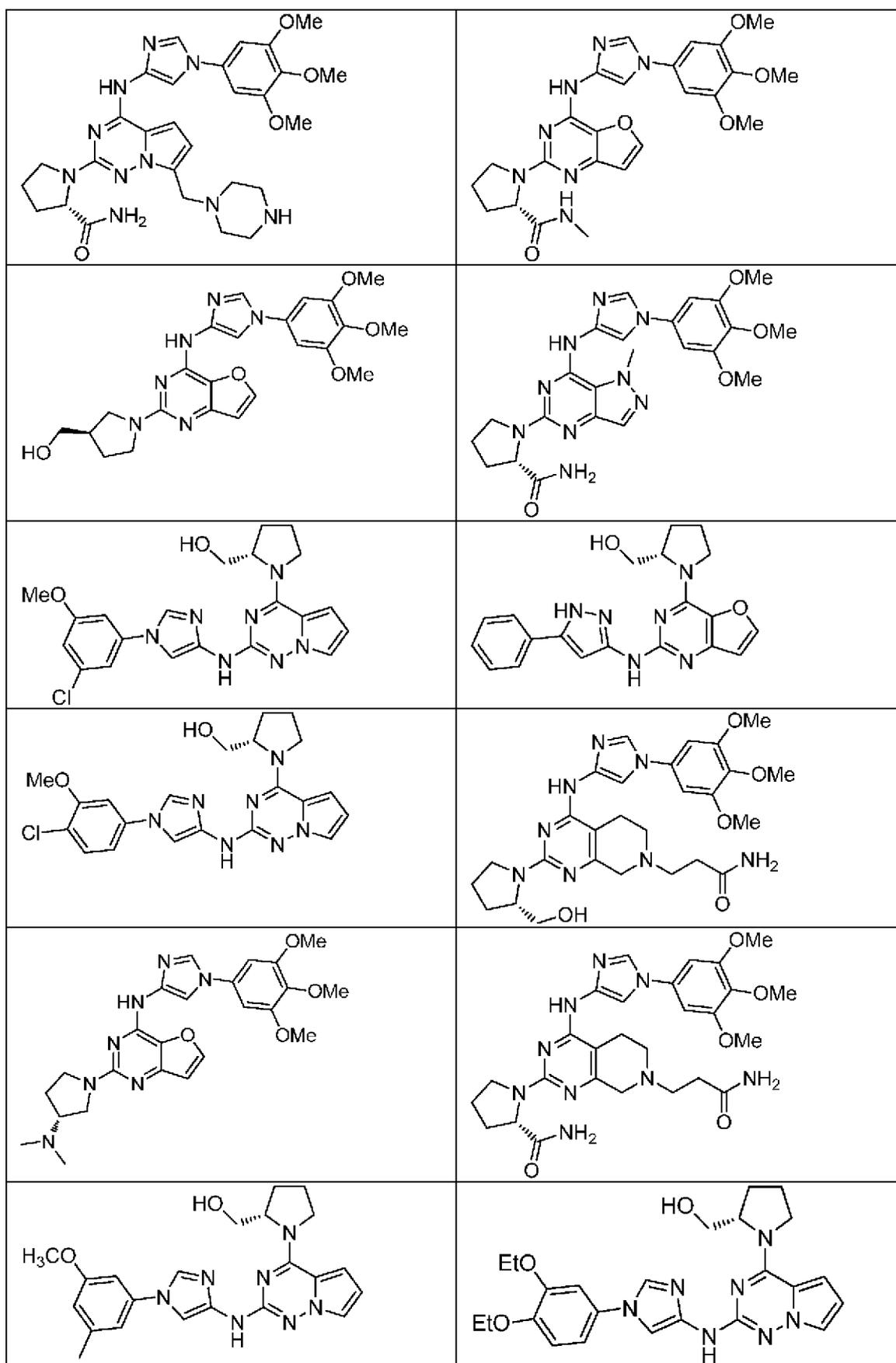






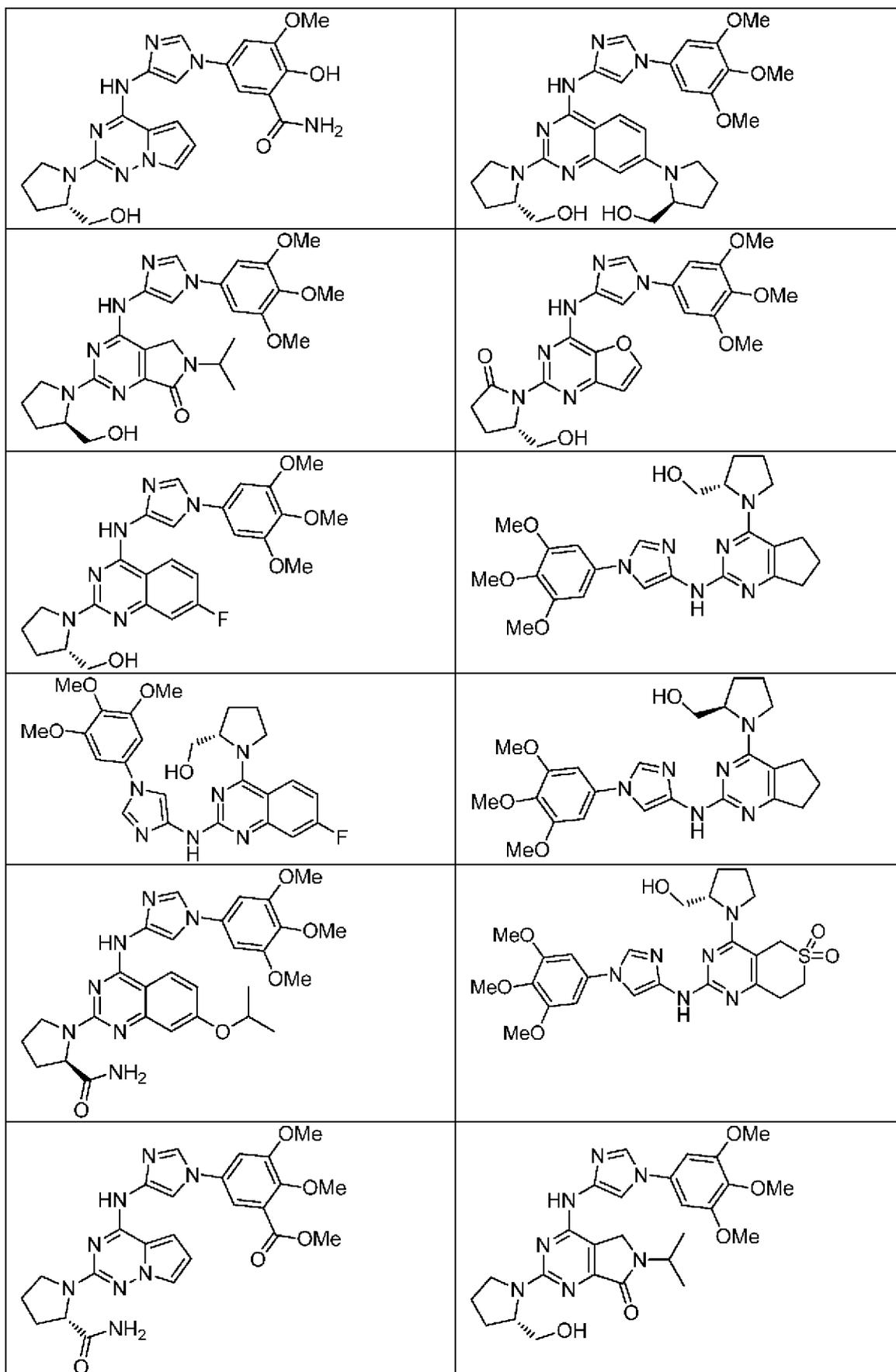


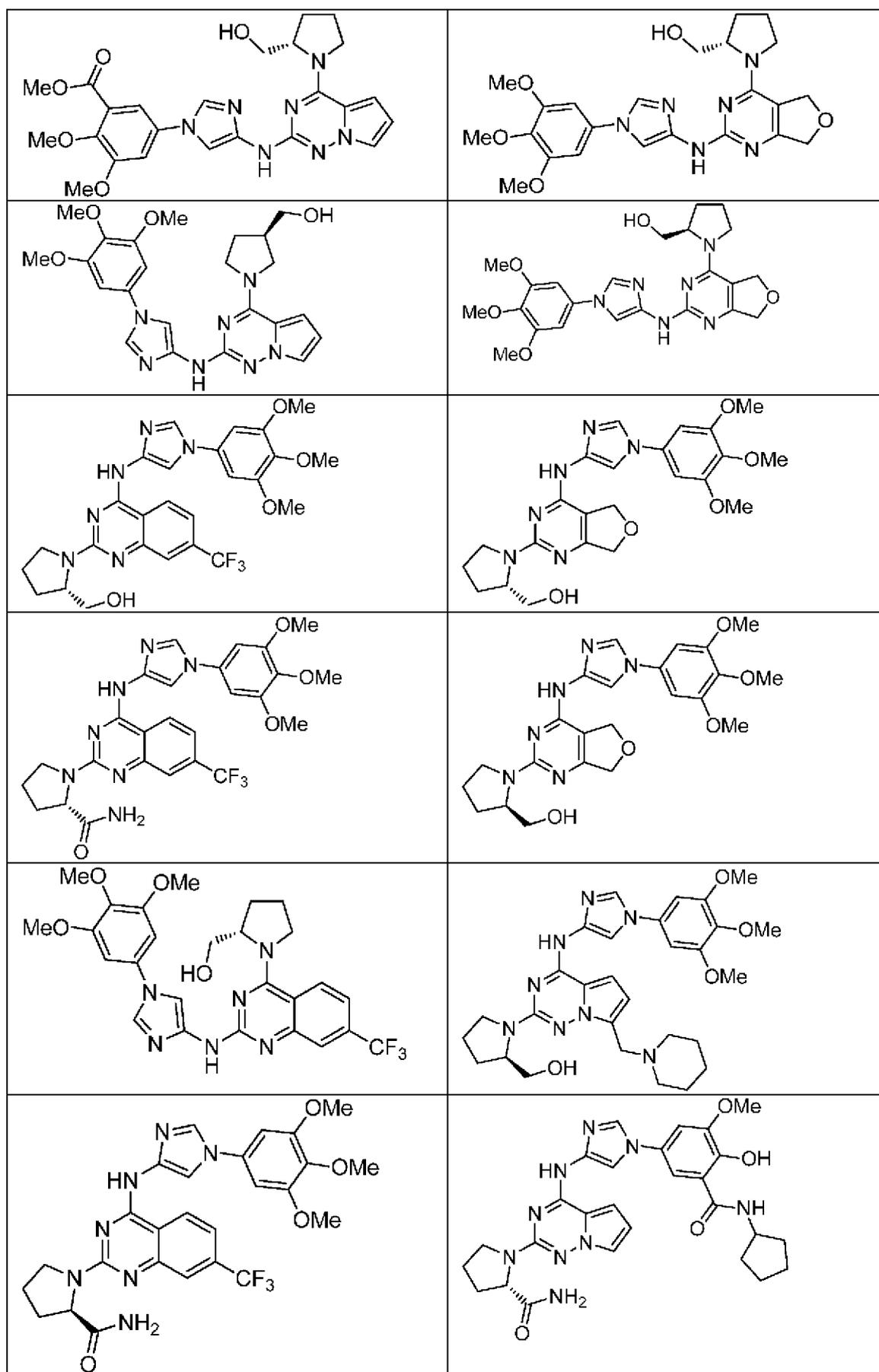


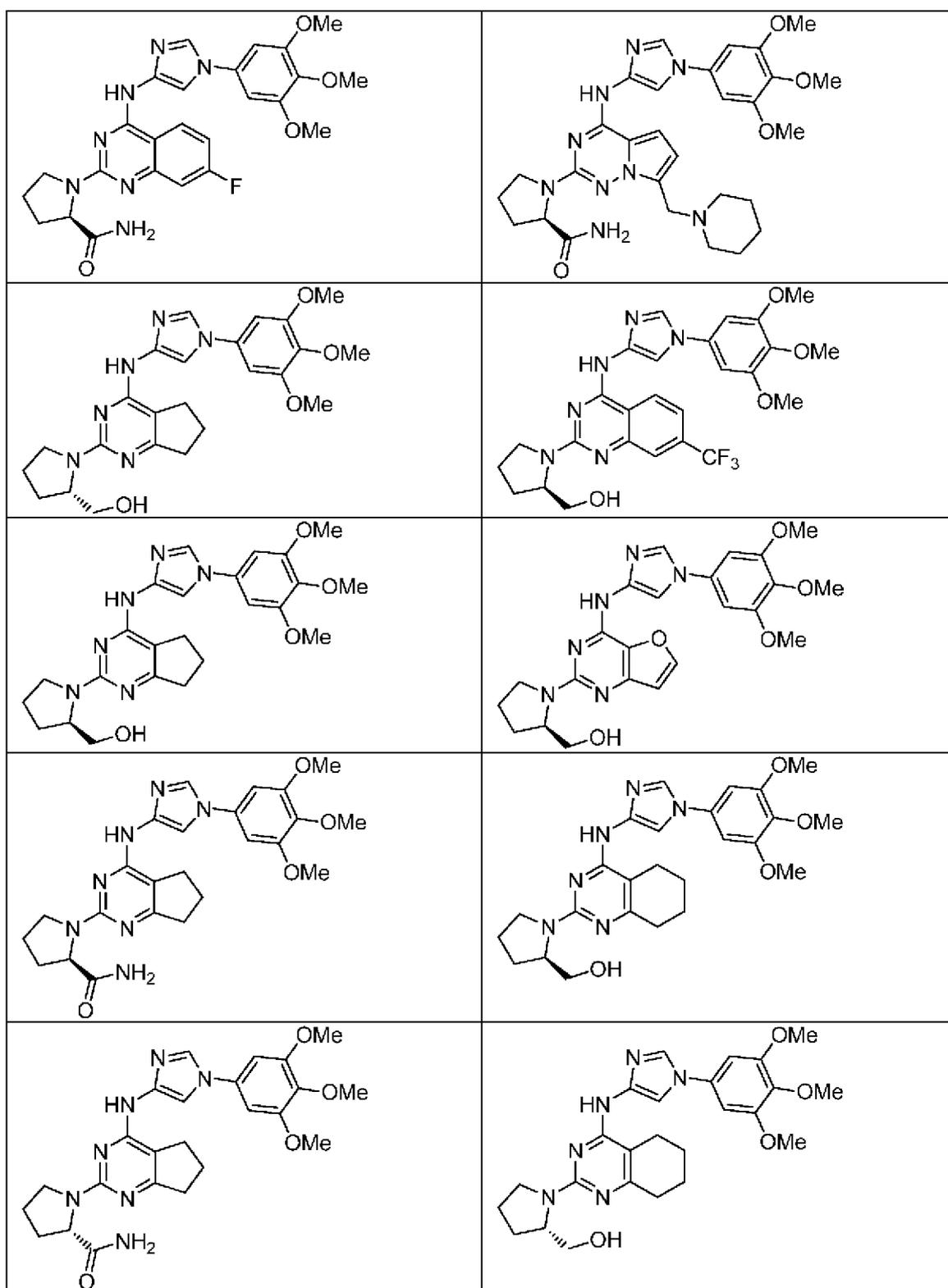


53. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

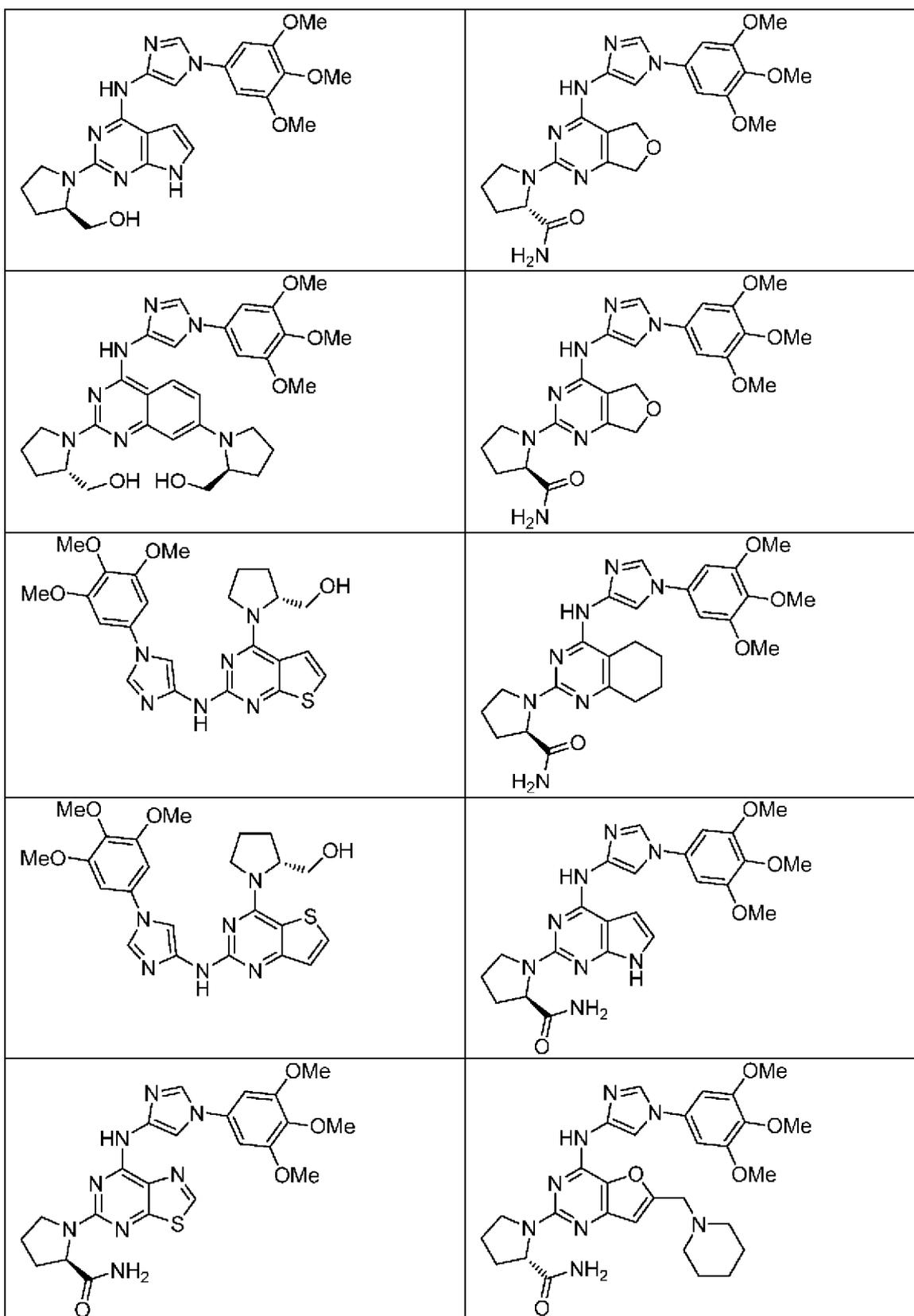
--	--

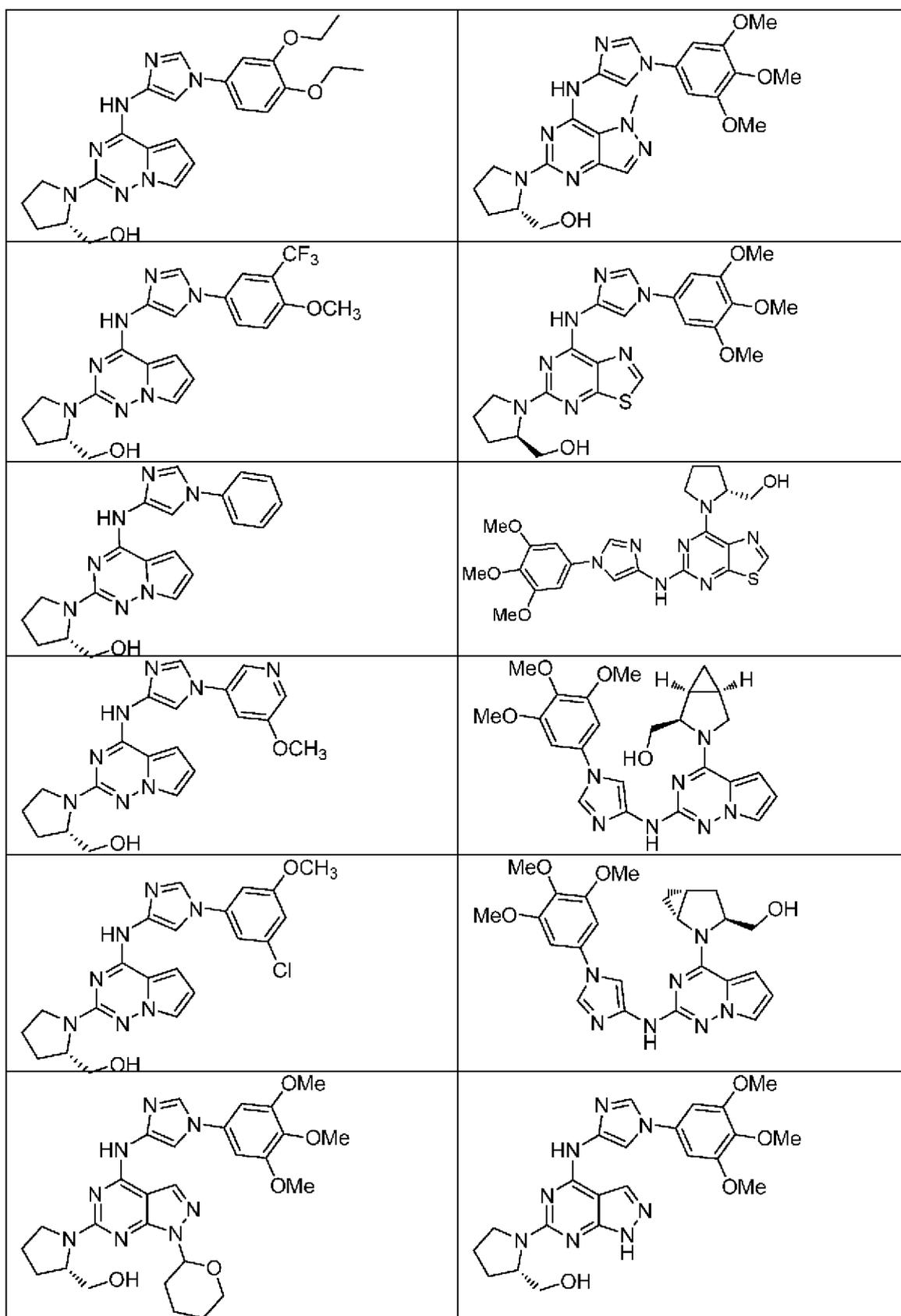


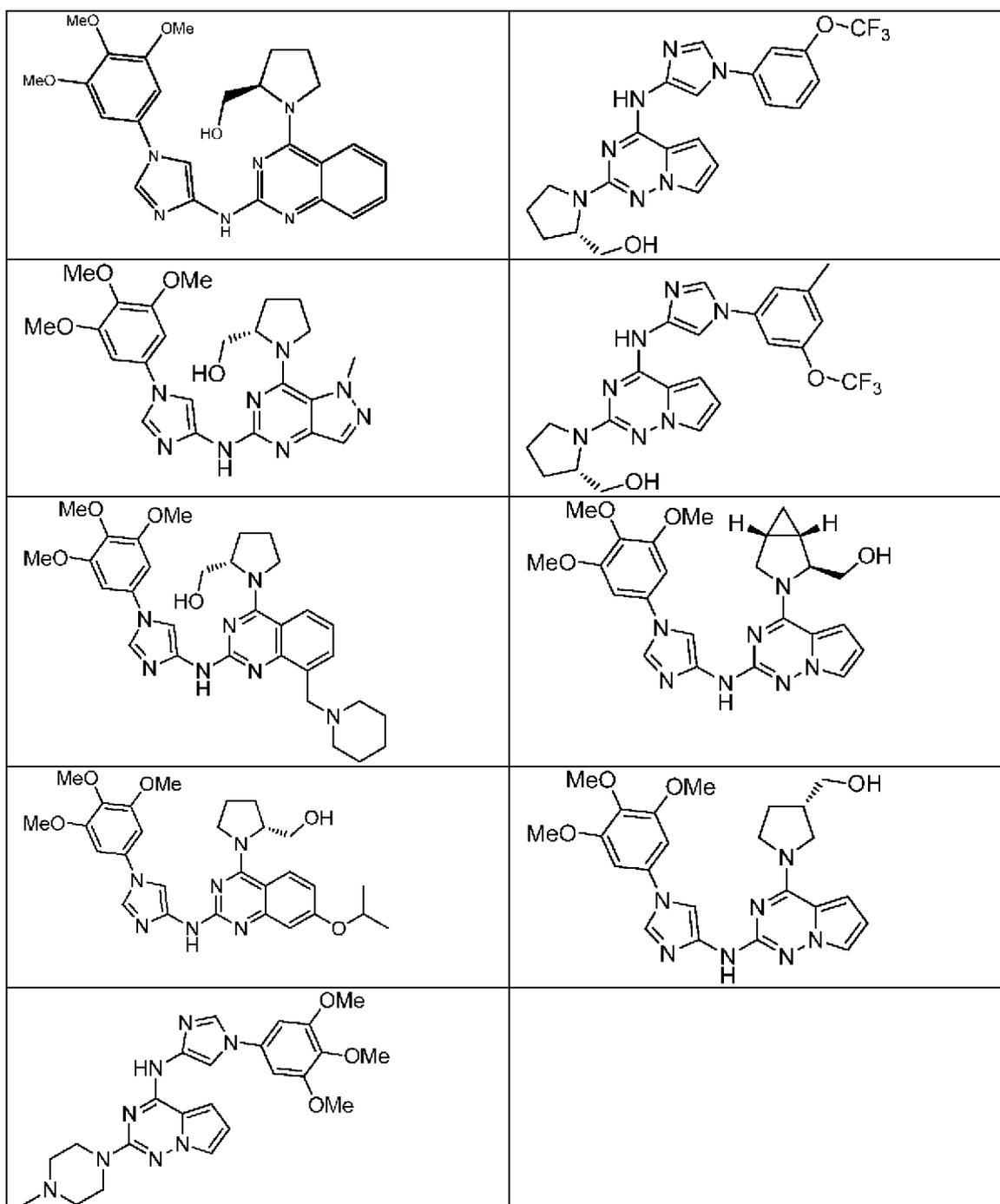




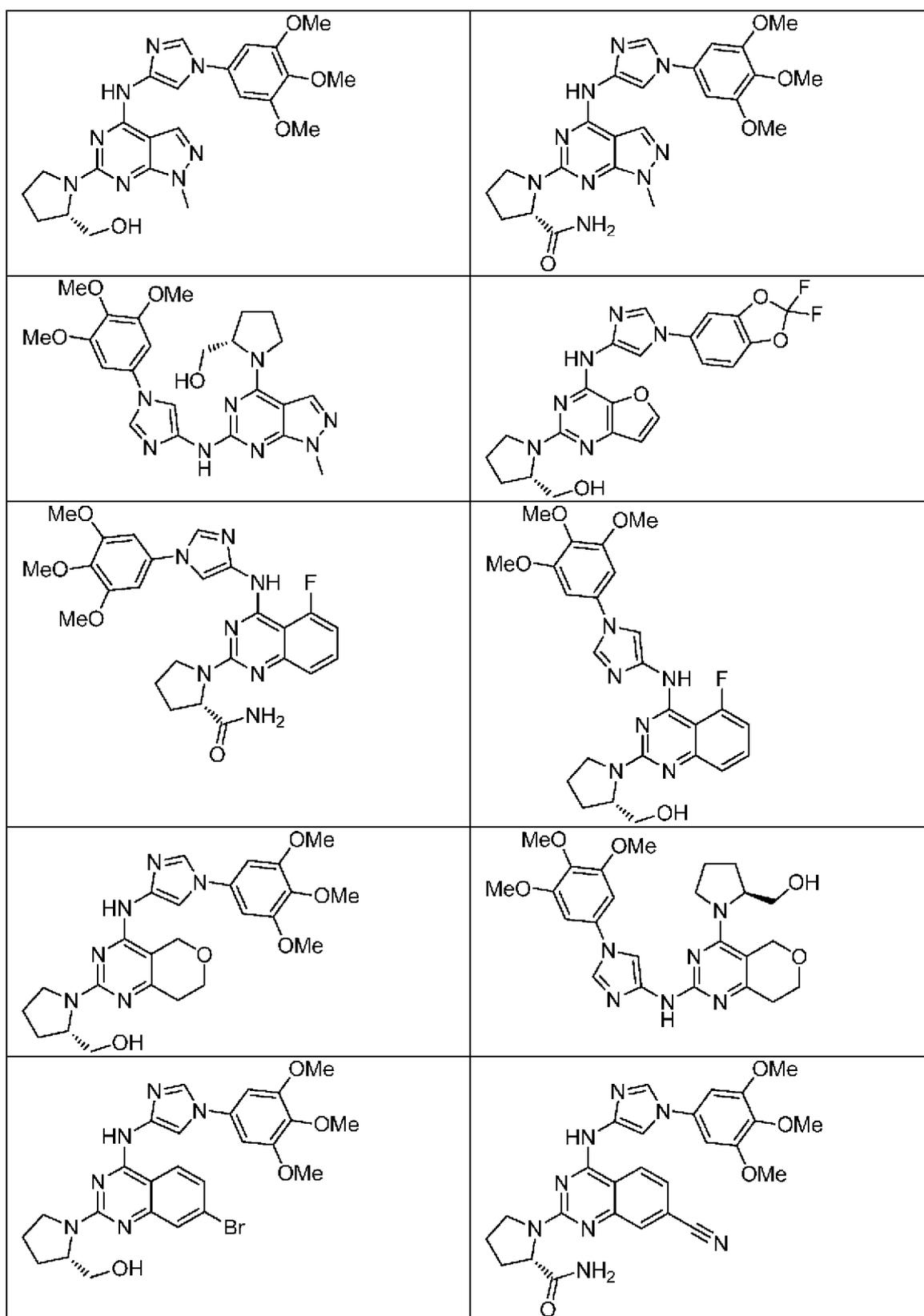
54. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

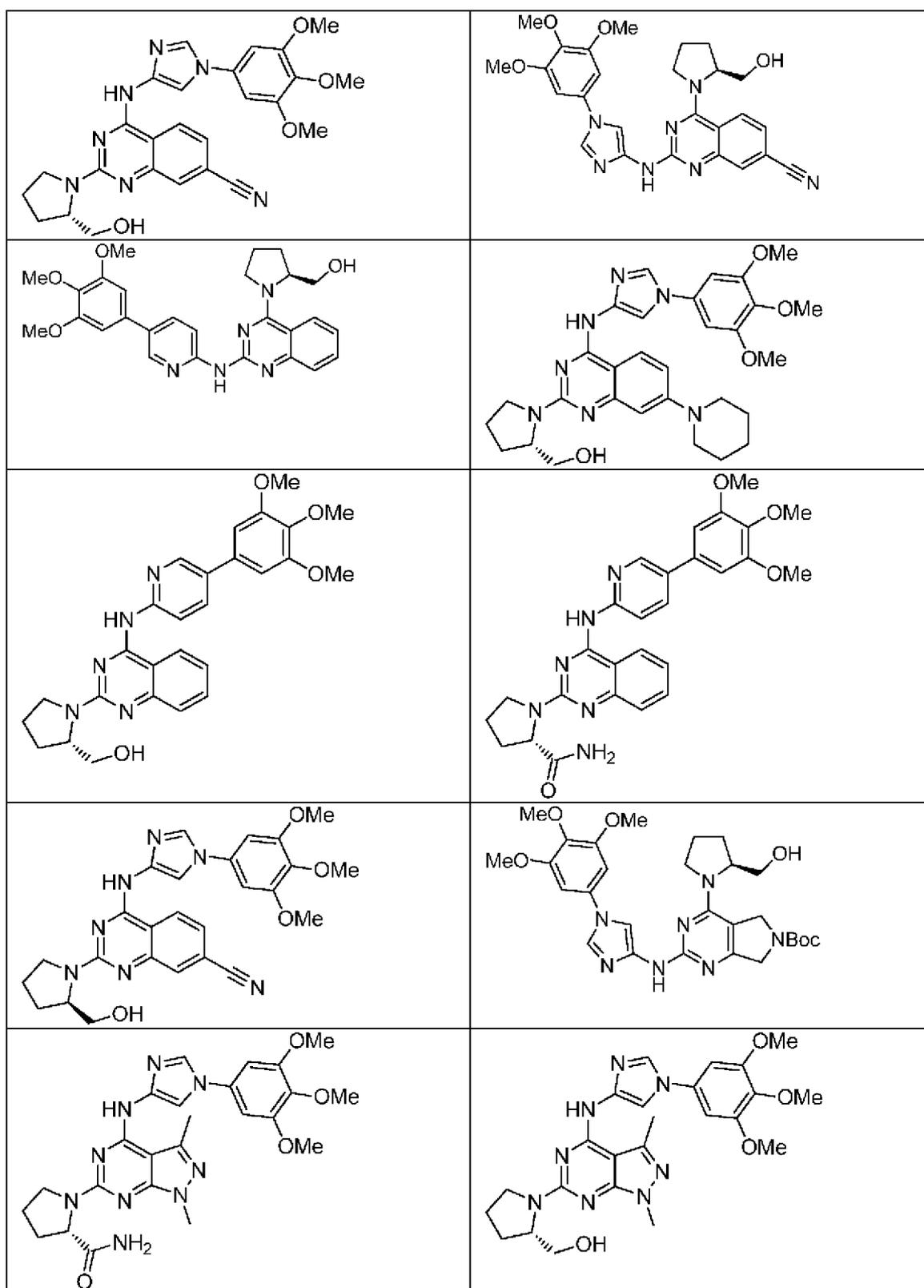


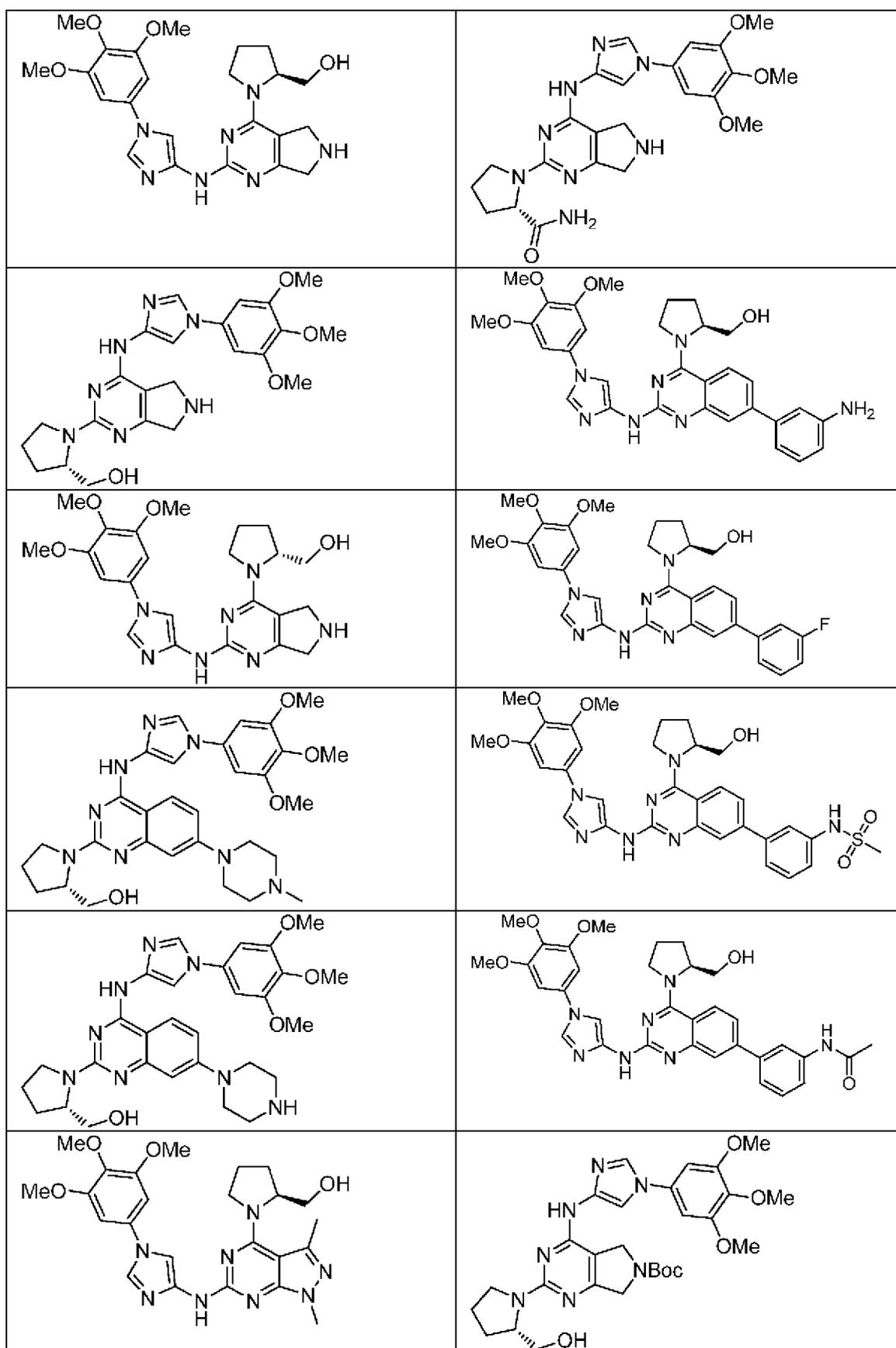


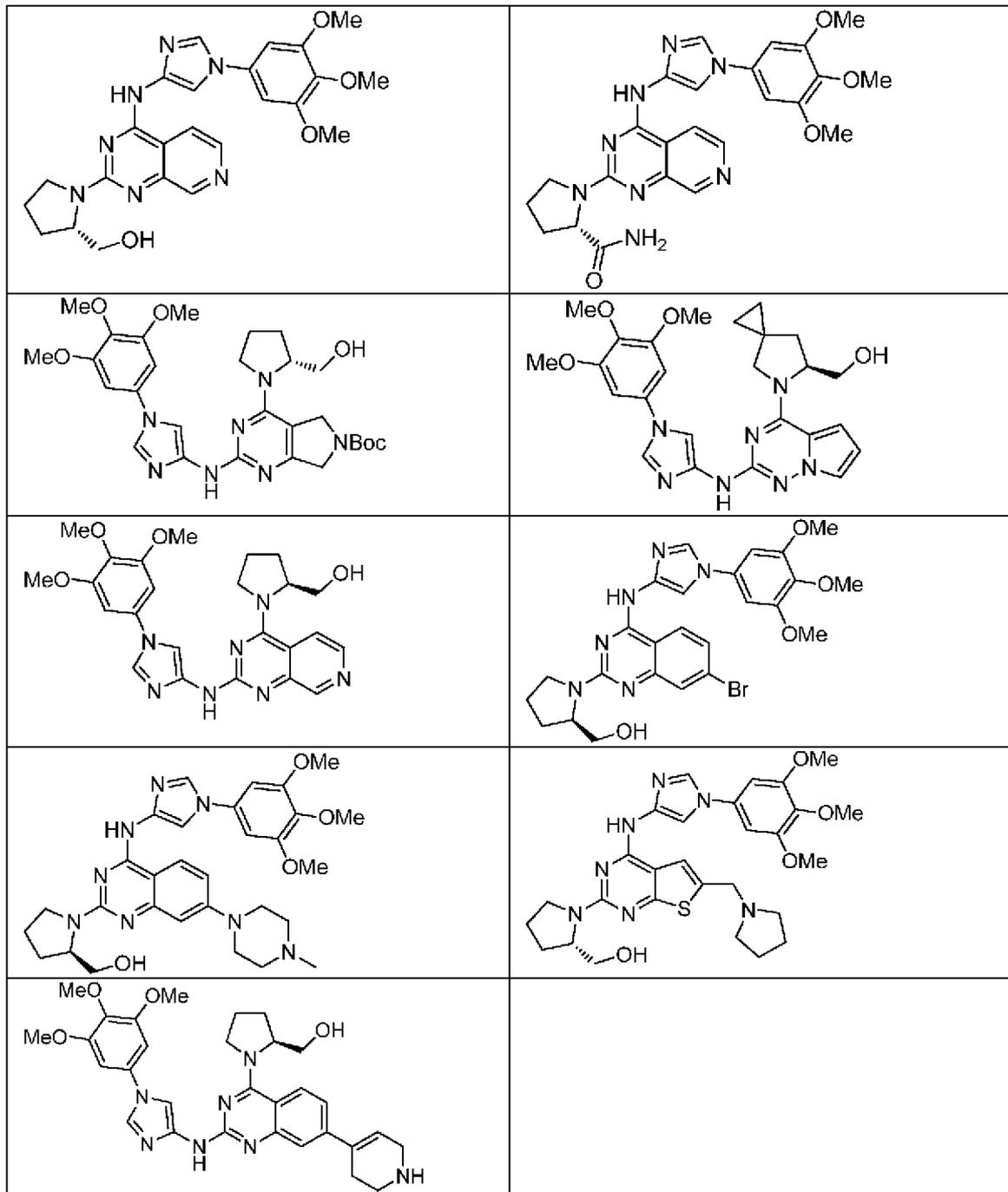


55. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

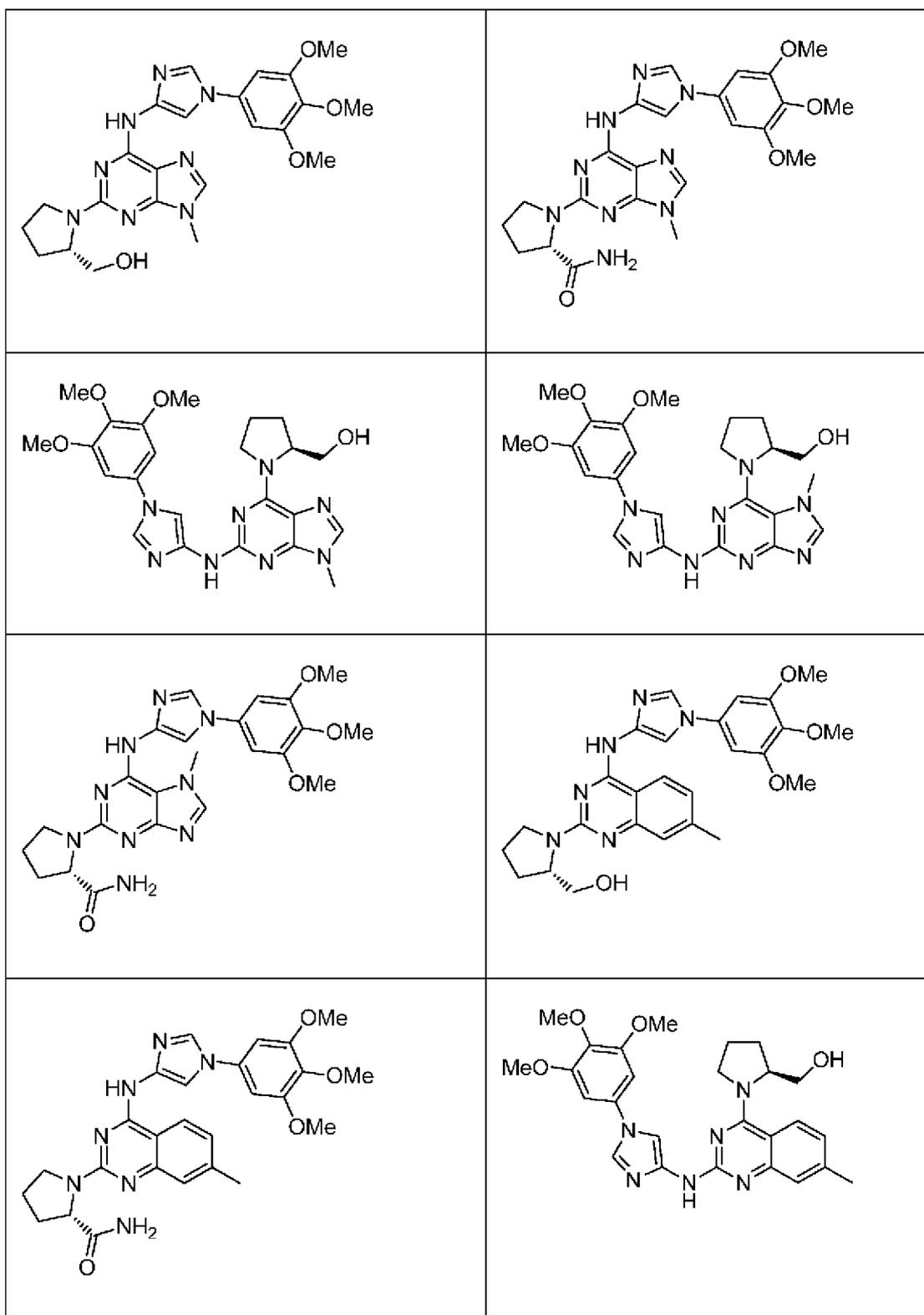


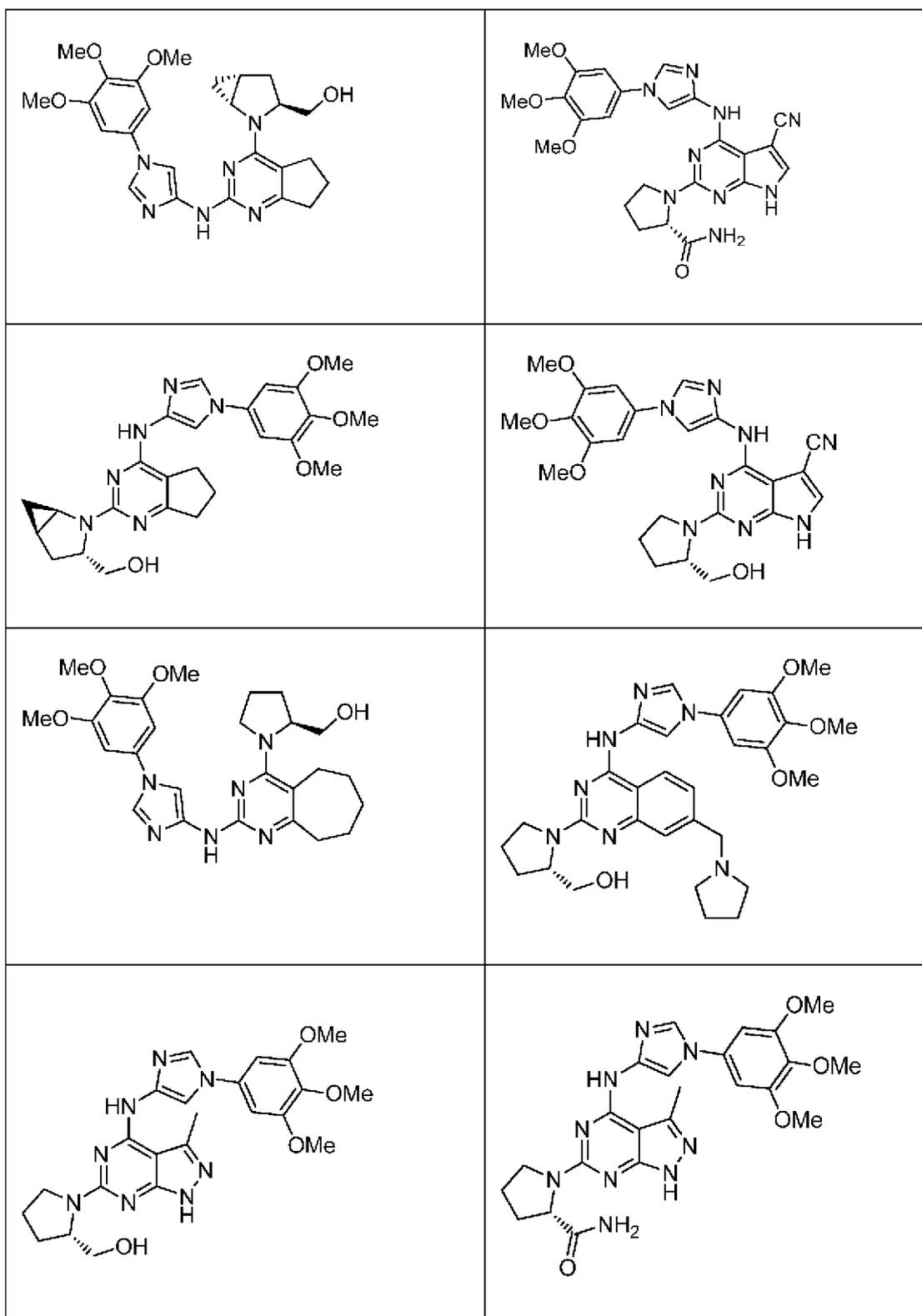


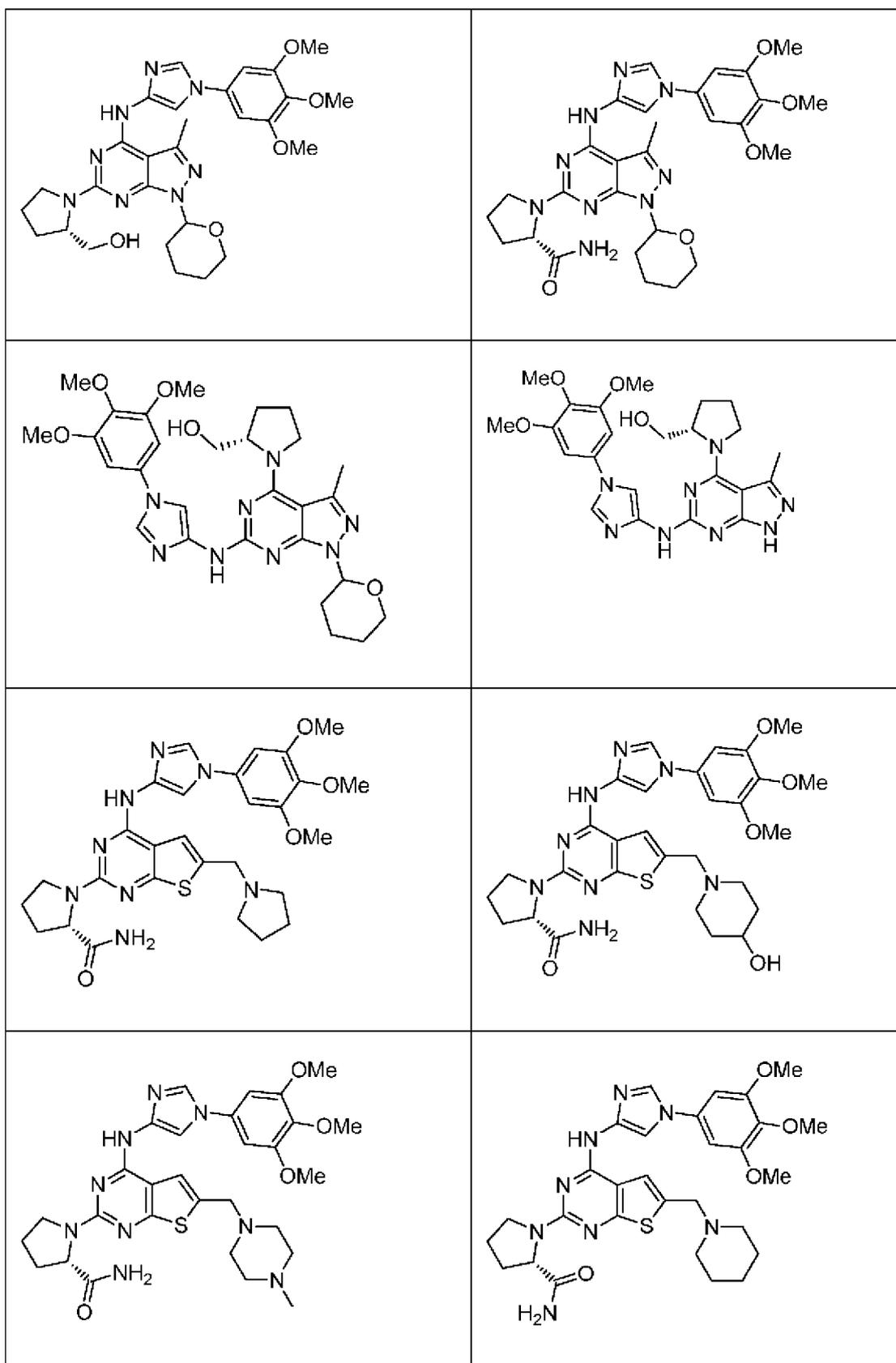


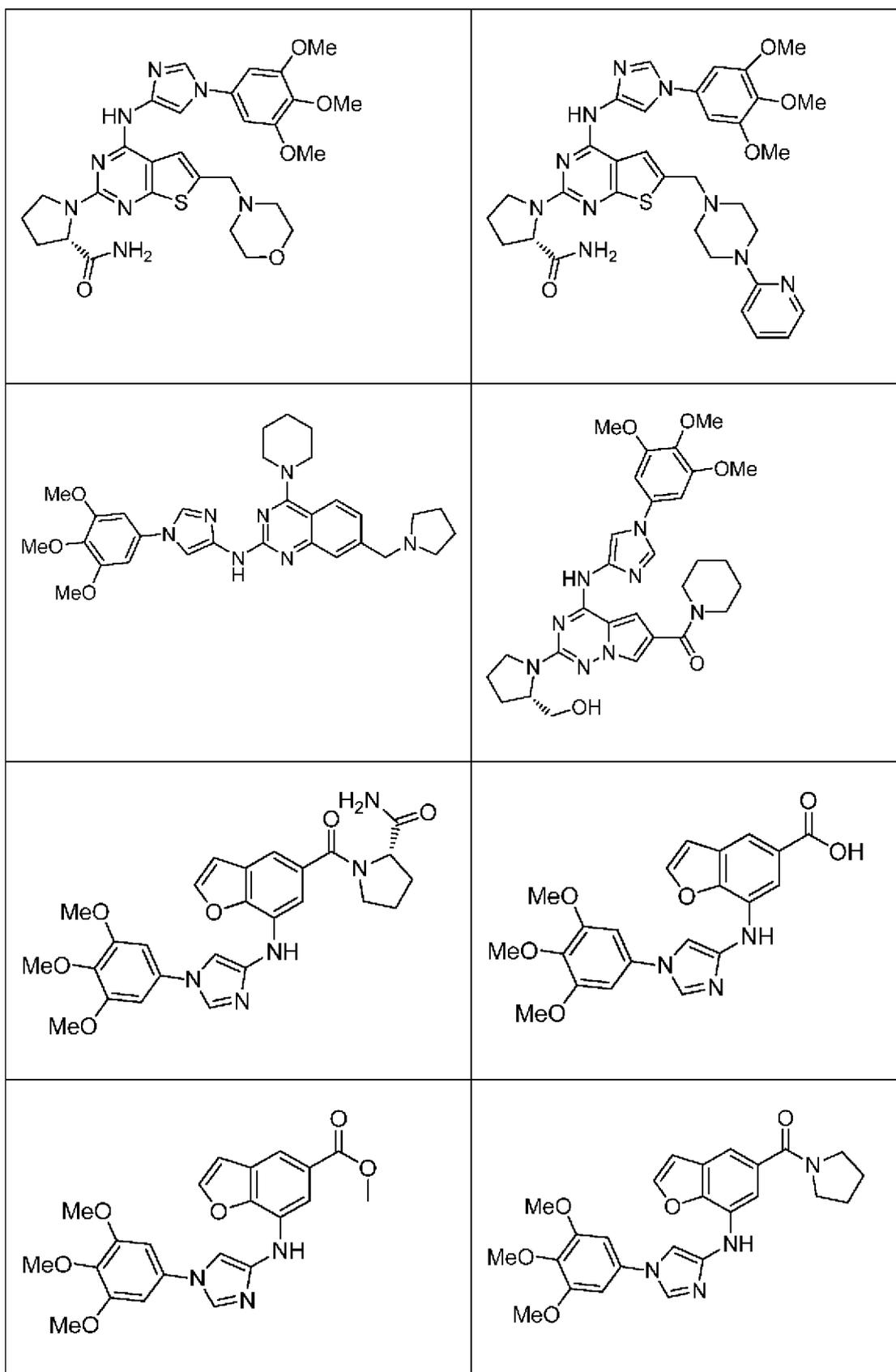


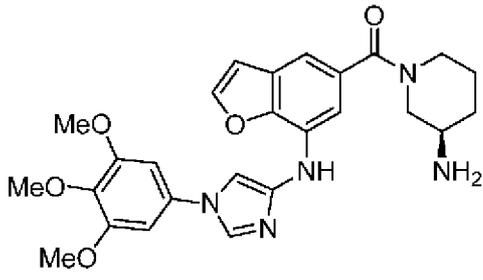
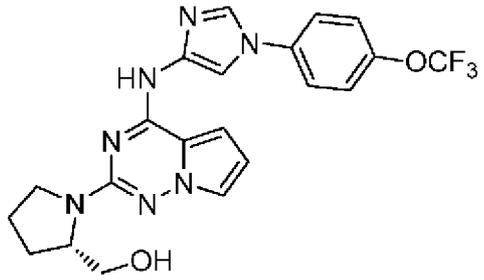
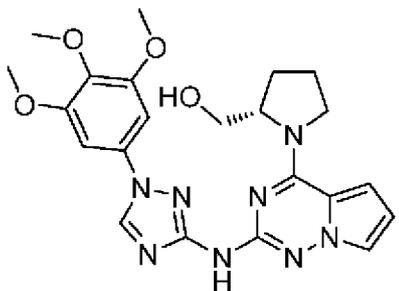
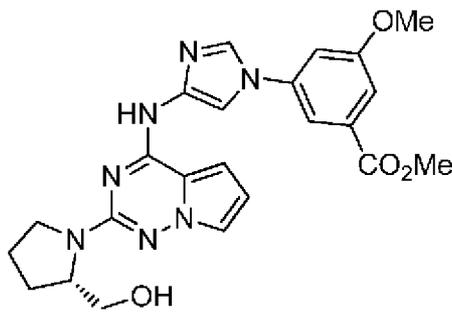
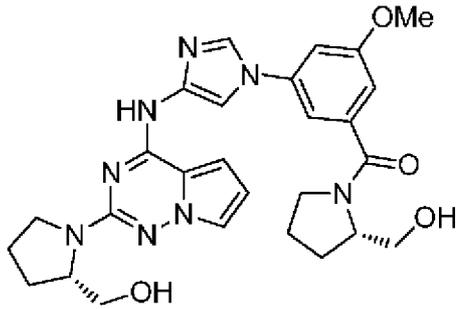
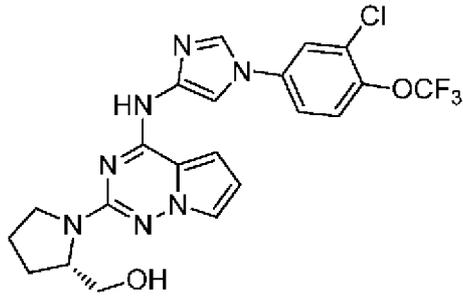
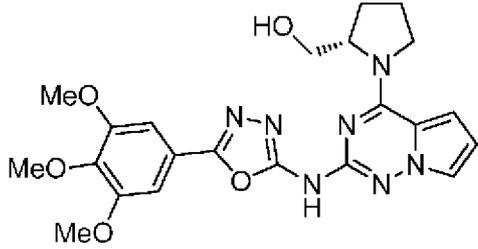
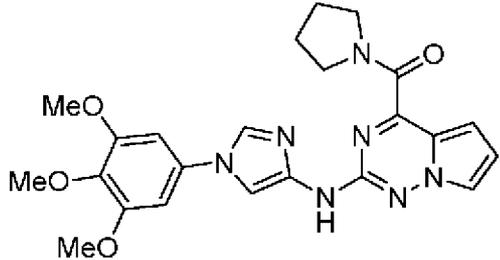
56. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:



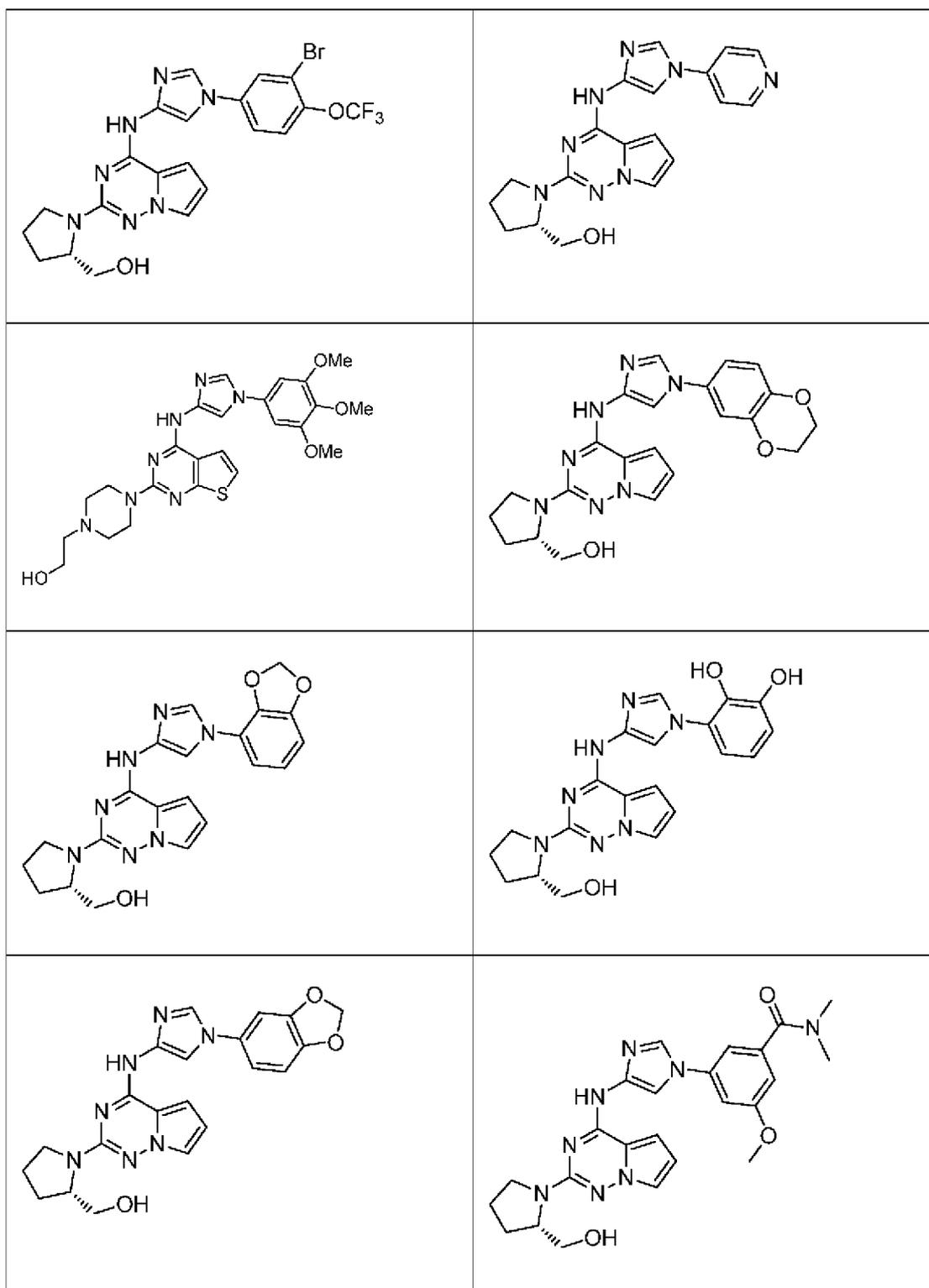


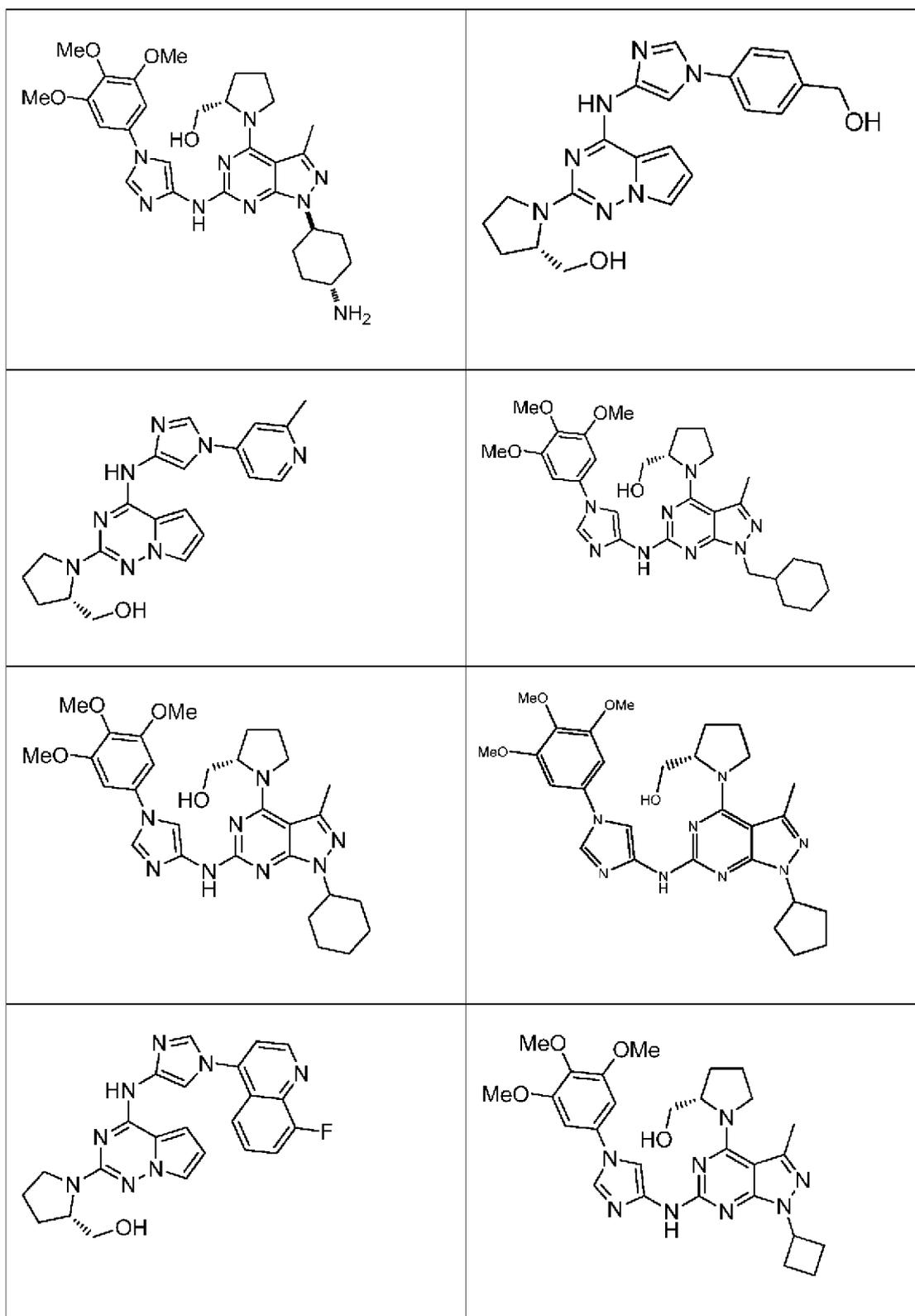


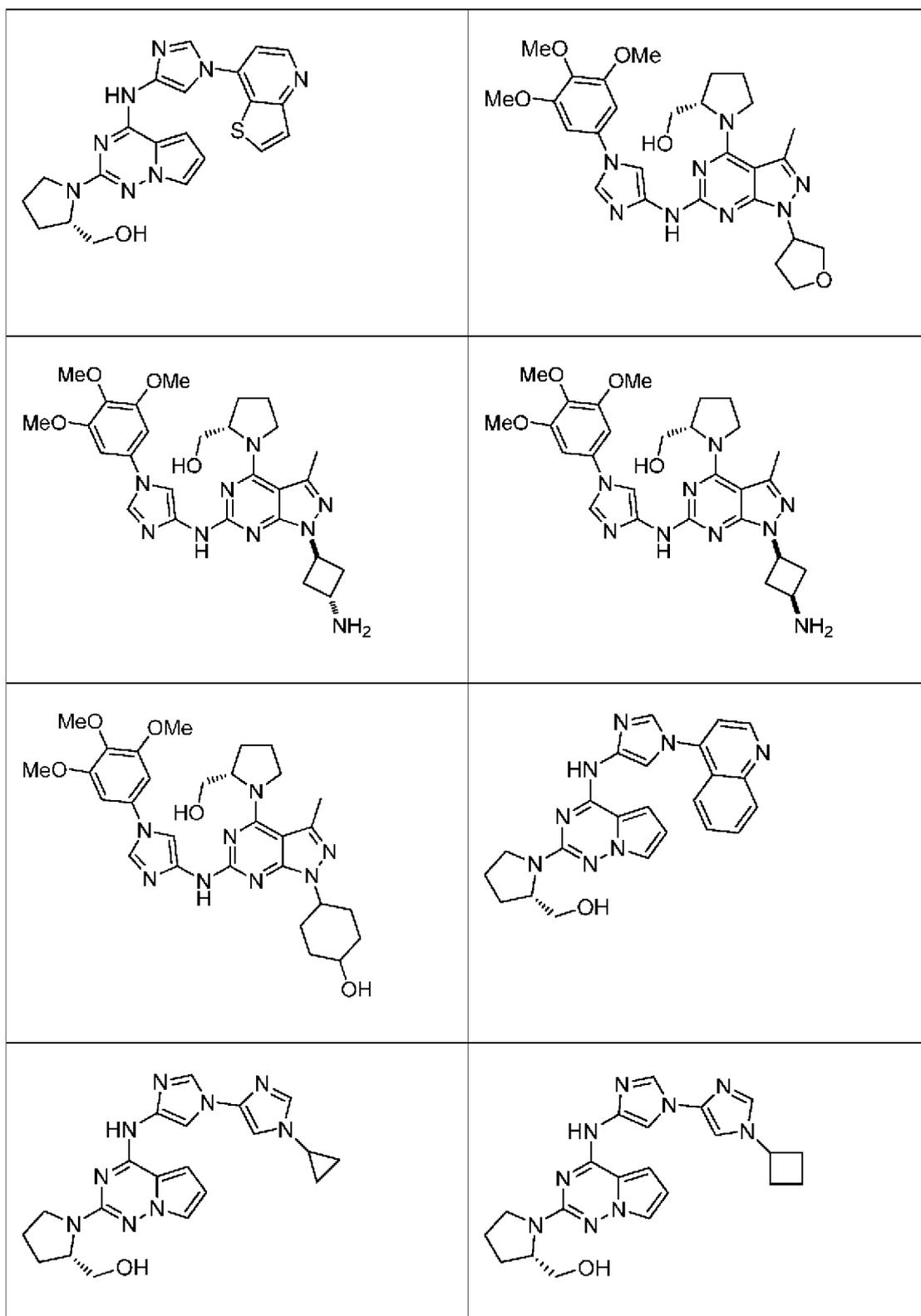


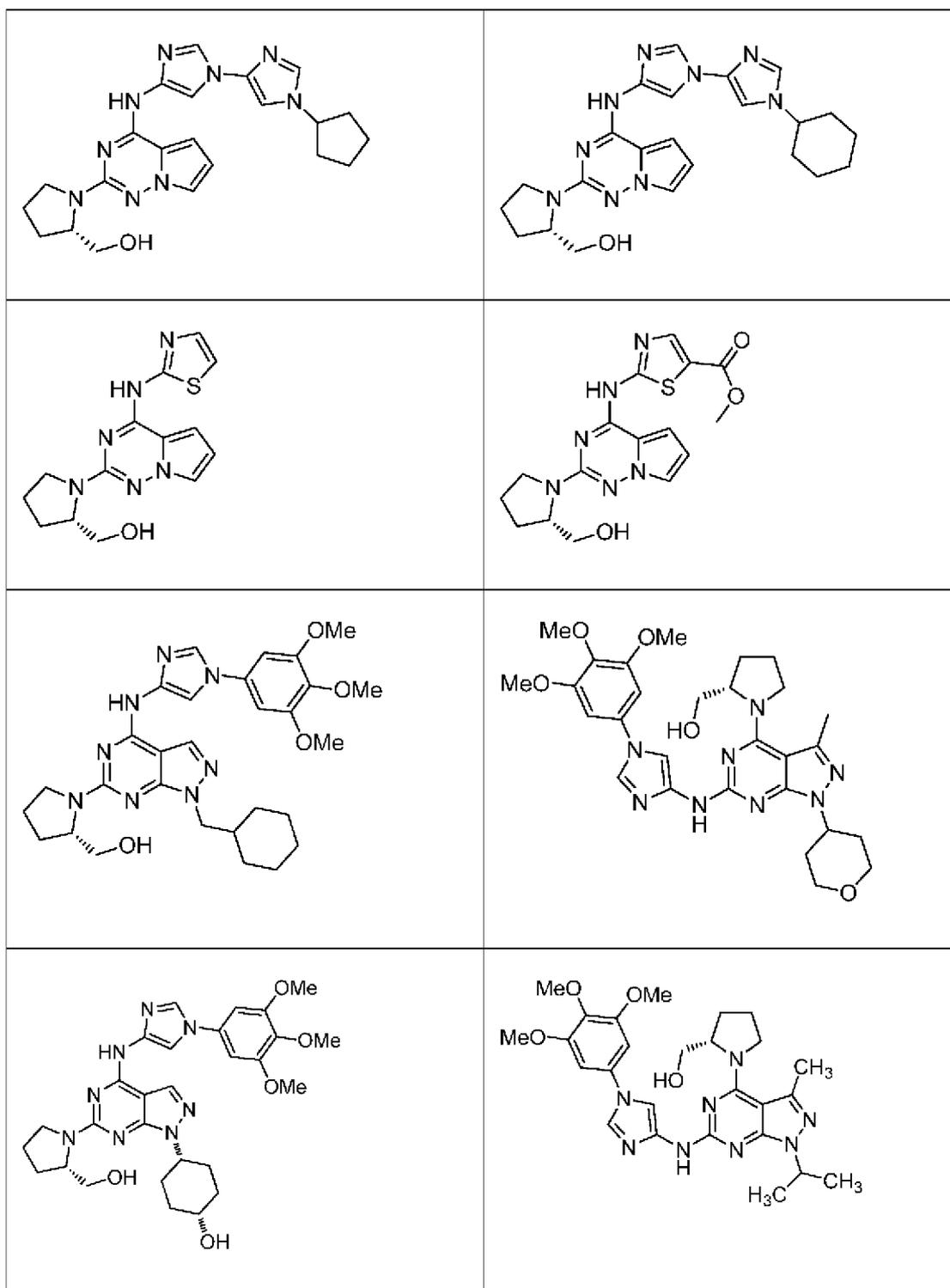
	
	
	
	

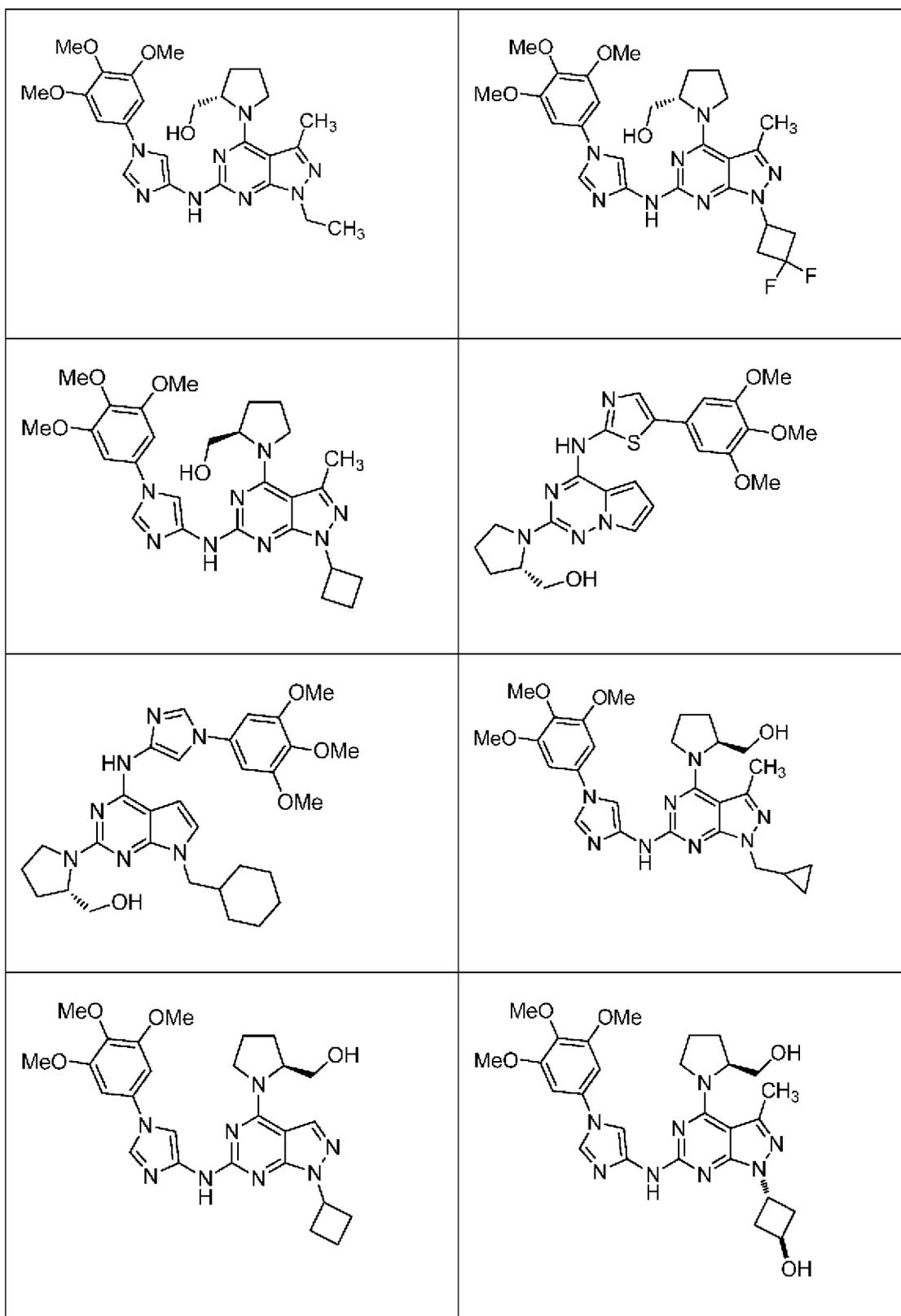
57. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

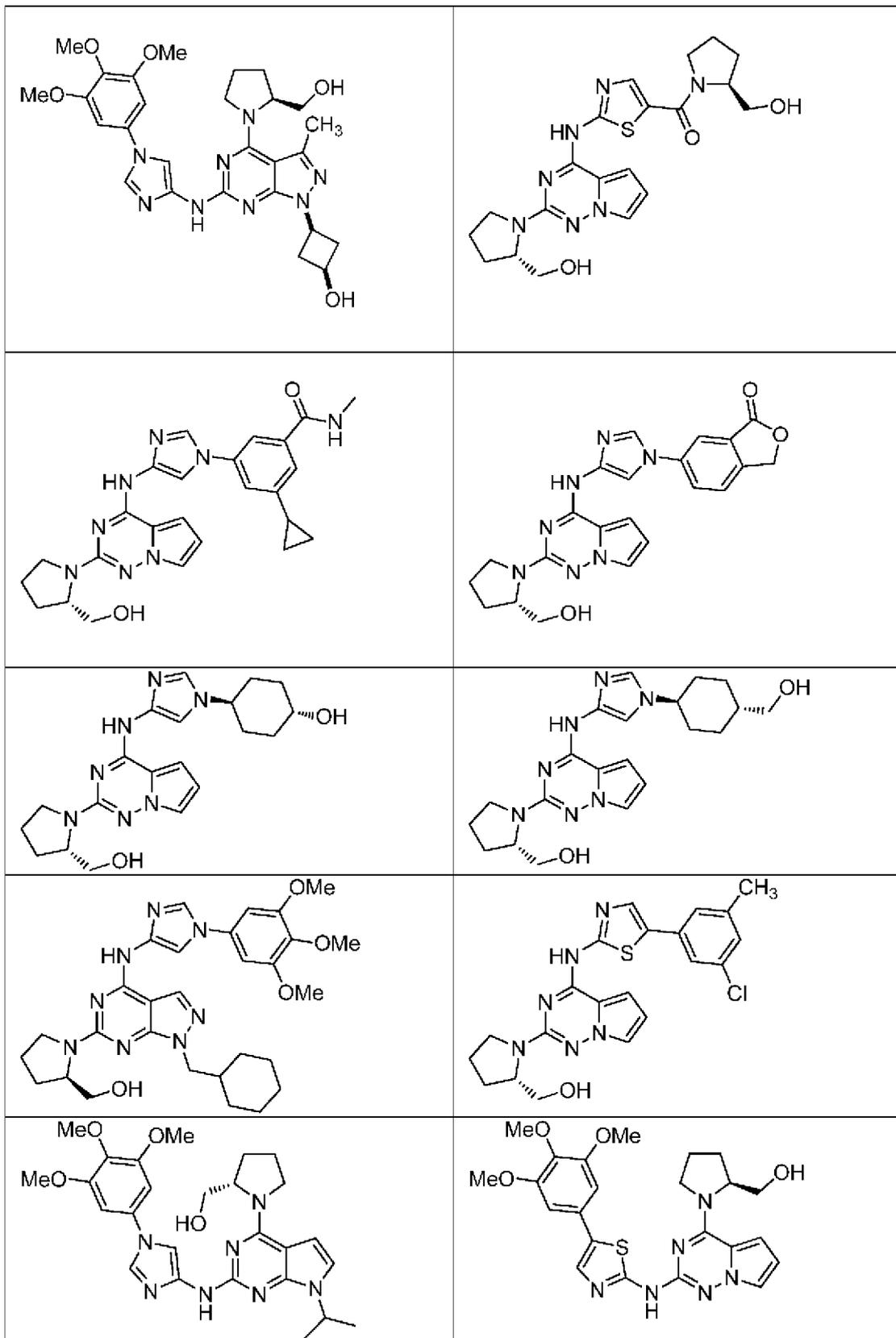


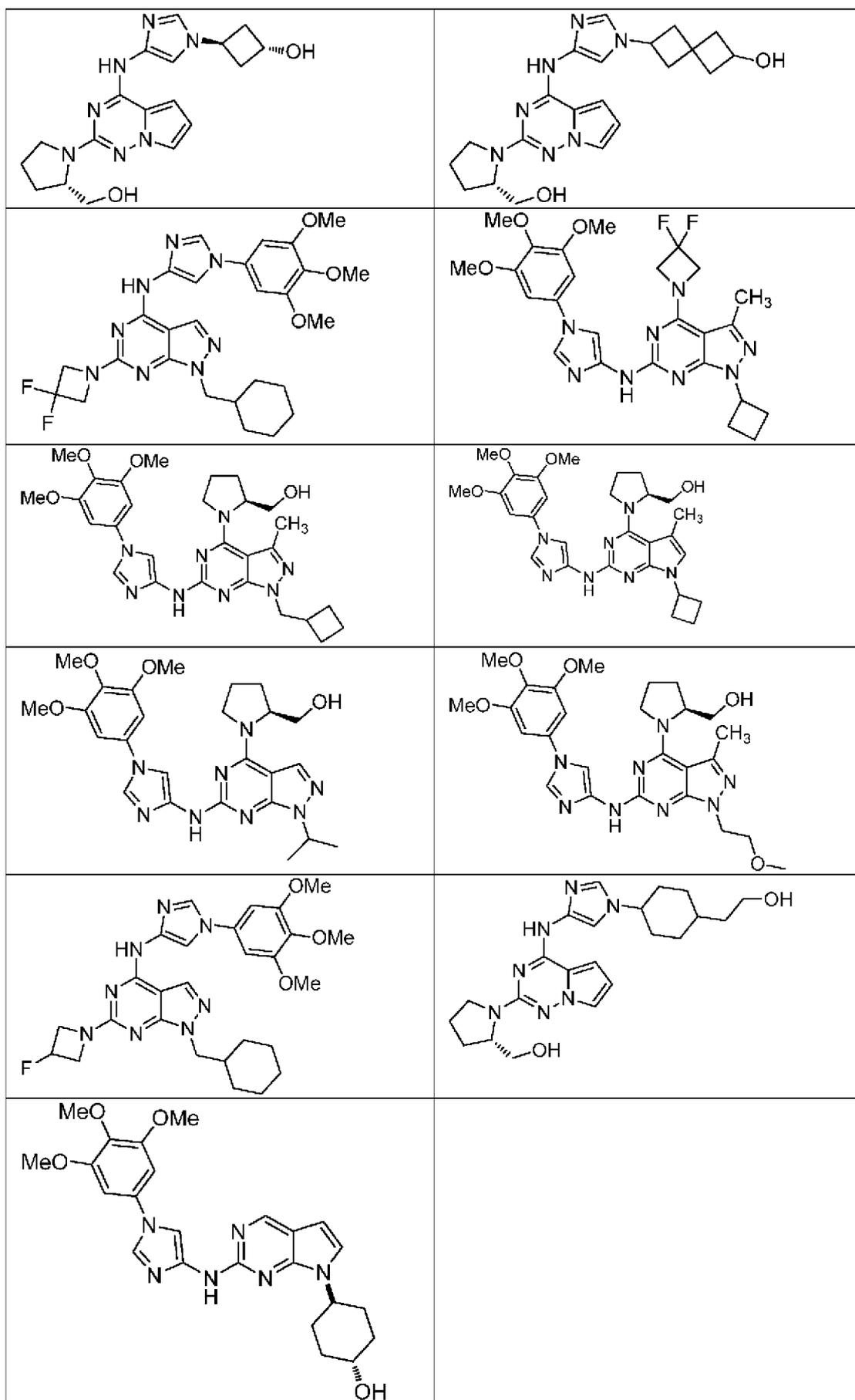




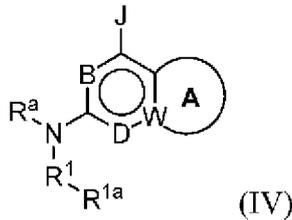
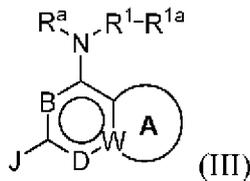








58. Соединение, описываемое формулой (III) или формулой (IV):



или его фармацевтически приемлемая соль;
в которой:

A означает необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, частично ненасыщенное циклоалкильное кольцо или частично ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

W означает C или N;

B означает CH или N;

D означает CH или N;

при условии, что, если B означает CH, то D означает N; или, если D означает CH, то B означает N;

R^a означает H или алкил;

R¹ означает гетероарилен;

R^{1a} означает H или необязательно замещенный --C(O)алкил, -C(O)арил, -C(O)гетероарил, -C(O)O(алкил), -C(O)(гетероцикл), -C(O)NR^xR^y, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J означает H, галоген, -OR², -NR²R³, -C(O)NR²R³, -C(O)O(алкил), -C(O)OH, арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или большим количеством R^{2a};

R² означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил;

R³ означает H или алкил; или

R² и R³, взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a};

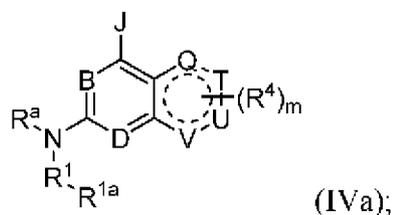
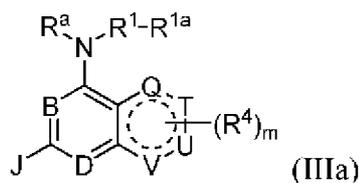
R^{2a} в каждом случае независимо означает галоген, гидроксигруппу, -C(O)H, оксогруппу, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -C(O)NH(R⁵), или необязательно замещенный алкил, алкоксил, гидроксиалкил, гетероарил, арил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу или -N(алкил)₂;

или любые два геминальных или вицинальных R^{2a} , взятые вместе, могут образовать спирановое или конденсированное циклоалкильное кольцо;

R^5 в каждом случае независимо означает необязательно замещенный алкил, арилалкил, арил, гетероарилалкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, или (гетероциклоалкил)алкил; и

R^x и R^y каждый независимо означает H, алкил, арилалкил, гетероарилалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил.

59. Соединение по п. 58, где соединение описывается формулой (IIIa) или формулой (IVa):



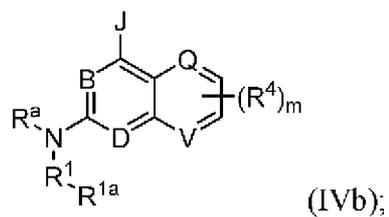
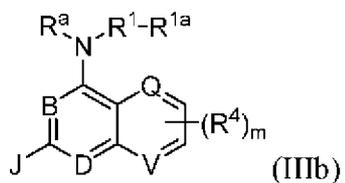
в которой:

в соответствии с валентностью Q, T, U и V каждый независимо означает CH, CH₂, N, NH, O или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо означает галоген, цианогруппу, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксициклоалкил, аминоциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ или -S(O)₂R⁵;

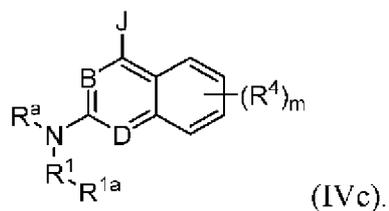
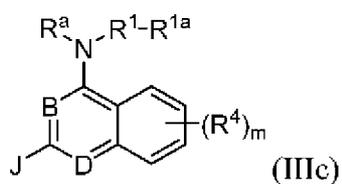
m означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

60. Соединение по п. 59, где соединение описывается формулой (IIIb) или (IVb):

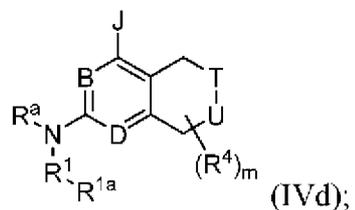
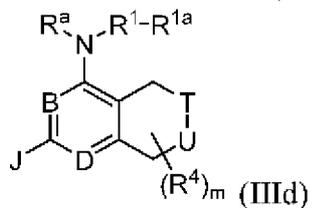


где Q означает CH или N; и V означает CH или N.

61. Соединение по п. 59, где соединение описывается формулой (IIIc) или (IVc):

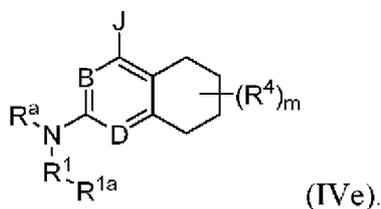
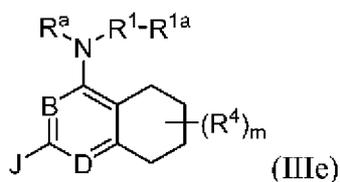


62. Соединение по п. 59, где соединение описывается формулой (IIIд) или (IVд):

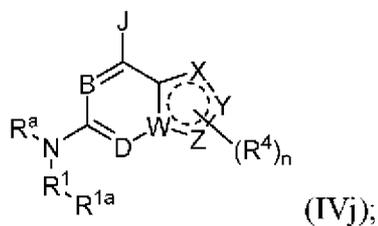
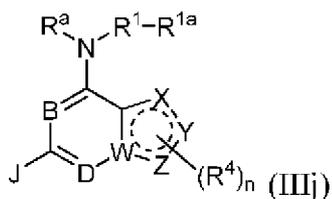


где T означает CH₂, NH, O или SO₂; и U означает CH₂, NH, O или SO₂.

63. Соединение по п. 59, где соединение описывается формулой (IIIe) или (IVe):



64. Соединение по п. 60, где Q означает N; и V означает CH.
 65. Соединение по п. 60, где Q означает CH; и V означает N.
 66. Соединение по п. 62, где T означает NH; и U означает CH₂.
 67. Соединение по п. 62, где T означает CH₂; и U означает NH.
 68. Соединение по любому из п.п. 59-67, где m равно 0 или 1.
 69. Соединение по п. 58, где соединение описывается формулой (IIIj) или формулой (IVj):



в которой:

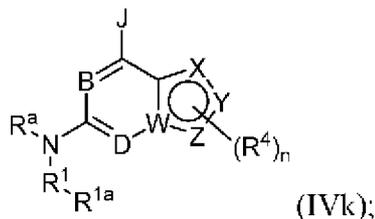
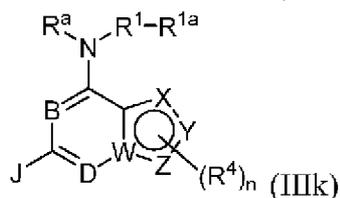
W означает C или N;

в соответствии с валентностью X, Y и Z каждый независимо означает CH, CH₂, CO, N, NH, O, S или SO₂, где любой водород в CH, CH₂ или в группе NH необязательно замещен при наличии R⁴;

R⁴ в каждом случае независимо означает галоген, цианогруппу, или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксикал, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксикалоалкил, аминциклоалкил, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, арилалкилоксигруппу, гетероарилалкилоксигруппу, -CH₂C(O)NH₂, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ или -S(O)₂R⁵;

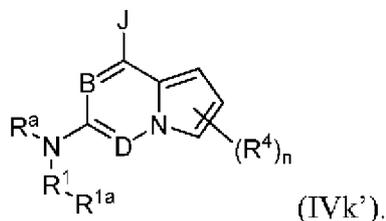
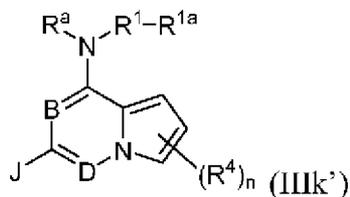
n означает целое число, равное 0-4, в соответствии с требованиями валентности.

70. Соединение по п. 69, где соединение описывается формулой (IIIk) или (IVk):

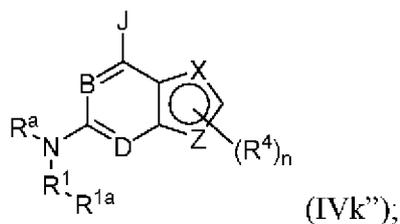
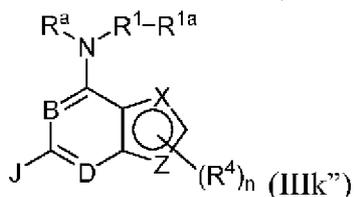


где X, Y и Z каждый независимо означает CH, N, NH, O, S или SO₂.

71. Соединение по п. 70, где соединение описывается формулой (IIIk') или (IVk'):



72. Соединение по п. 70, где соединение описывается формулой (IIIk'') или (IVk''):

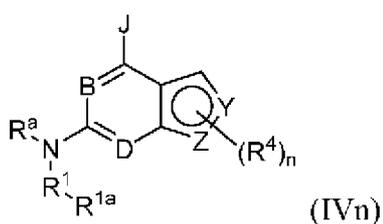
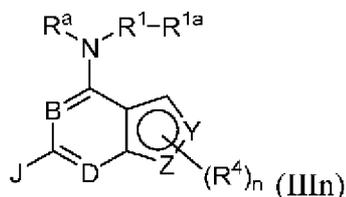


где по меньшей мере один из X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

73. Соединение по п. 72, где один из X и Z выбран из группы, включающей O, NH и S; и другой из X и Z означает CH.

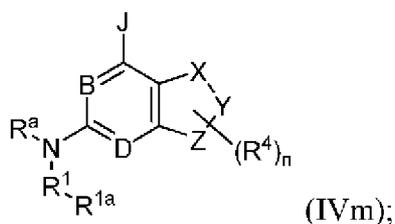
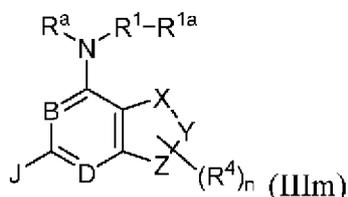
74. Соединение по п. 72 или 73, где X выбран из группы, включающей O, NH и S.
 75. Соединение по п. 72 или 73, где Z выбран из группы, включающей O, NH и S.
 76. Соединение по п. 72, где каждый из X и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.
 77. Соединение по п. 76, где один из X и Z означает N и другой из X и Z означает NH.

78. Соединение по п. 70, где соединение описывается формулой (III_n) или (IV_n):



где каждый из Y и Z выбран из группы, включающей O, N, NH и S.

79. Соединение по п. 78, где Y означает N и Z означает NH.
 80. Соединение по п. 69, где соединение описывается формулой (III_m) или (IV_m):



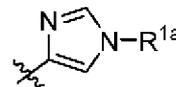
где X, Y и Z каждый независимо означает CH₂, CO, NH, O, S или SO₂.

81. Соединение по п. 80, где каждый из X, Y и Z означает CH₂.
 82. Соединение по п. 80, где один из X, Y и Z означает N или O.
 83. Соединение по любому из п.п. 69-82, где n равно 0 или 1.
 84. Соединение по любому из п.п. 58-83, где R⁴, если он содержится, выбран из группы, включающей необязательно замещенный алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкоксигруппу, арил, арилалкил и (гетероциклоалкил)алкил.
 85. Соединение по любому из п.п. 58-84, где R^a означает H.
 86. Соединение по любому из п.п. 58-85, где R¹ означает азотсодержащий

гетероарилен.

87. Соединение по любому из п.п. 58-86, где R^1 означает 5-членный азотсодержащий гетероарилен.

88. Соединение по любому из п.п. 58-87, где R^1 означает имидазолин.



89. Соединение по любому из п.п. 58-88, где $-R^1-R^{1a}$ означает

90. Соединение по любому из п.п. 58-89, где R^{1a} означает H.

91. Соединение по любому из п.п. 58-89, где R^{1a} означает необязательно замещенный фенил.

92. Соединение по любому из п.п. 58-89, где R^{1a} означает фенил, замещенный одним или большим количеством галоген, гидроксигруппу, цианогруппу, $-C(O)NH_2$, гидроксилалкил, галогеналкил, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, циклоалкил, $-C(O)$ алкил, $-C(O)O$ -алкил, гетероциклоалкил, $-C(O)NH$ (алкил), $-C(O)N$ (алкил)₂, $-C(O)$ гетероциклоалкил, $-C(O)$ (пропинол), $-C(O)NH$ ((циклоалкил)алкил), или $-C(O)NH$ (циклоалкил).

93. Соединение по любому из п.п. 58-89, где R^{1a} означает фенил, замещенный двумя или большим количеством алкоксигрупп.

94. Соединение по п. 93, где R^{1a} означает 3,4,5-триметоксифенил.

95. Соединение по любому из п.п. 58-89, где R^{1a} означает замещенный фенил, где два соседних заместителя фенила, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо.

96. Соединение по любому из п.п. 58-89, где R^{1a} означает необязательно замещенный гетероарил, такой как хинолин.

97. Соединение по любому из п.п. 58-96, где J означает арил, необязательно замещенный одним или большим количеством R^{2a} .

98. Соединение по любому из п.п. 58-96, где J означает $-NR^2R^3$.

99. Соединение по п. 98, где R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} .

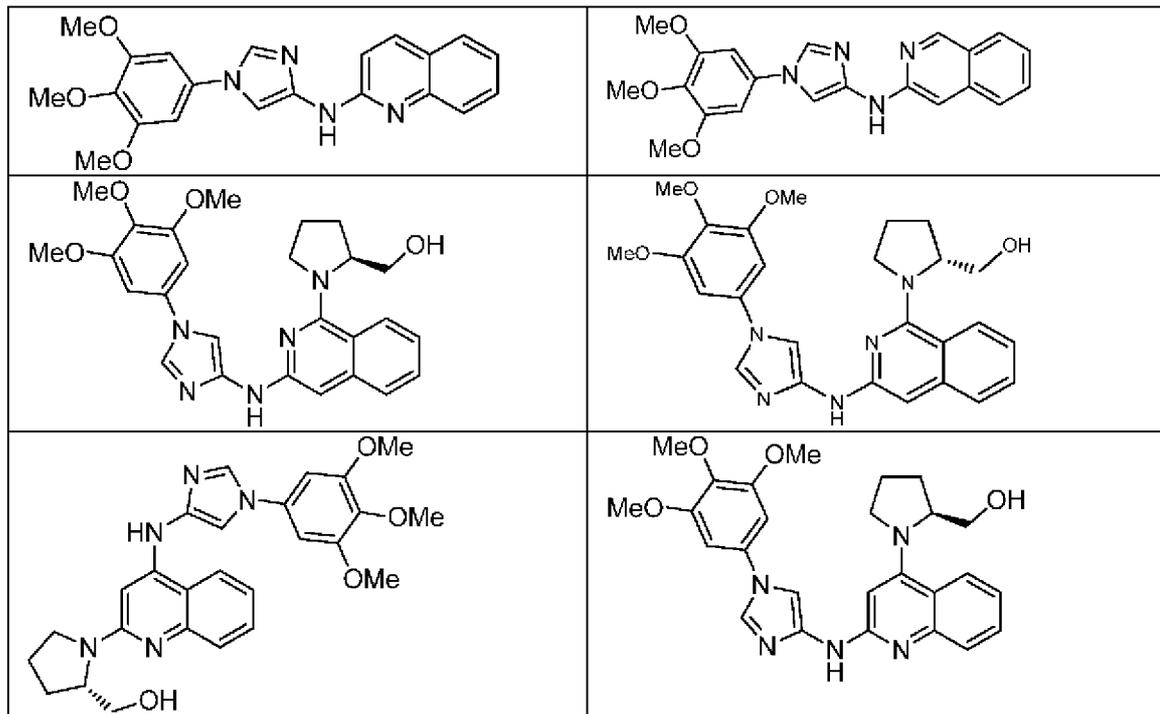
100. Соединение по п. 99, где R^2 и R^3 , взятые вместе, образуют пирролидин кольцо, необязательно замещенное одним или большим количеством R^{2a} .

101. Соединение по любому из п.п. 97-100, где R^{2a} в каждом случае независимо означает $-C(O)NH_2$, $-C(O)R^5$, гидроксилалкил, гетероарил или арил.

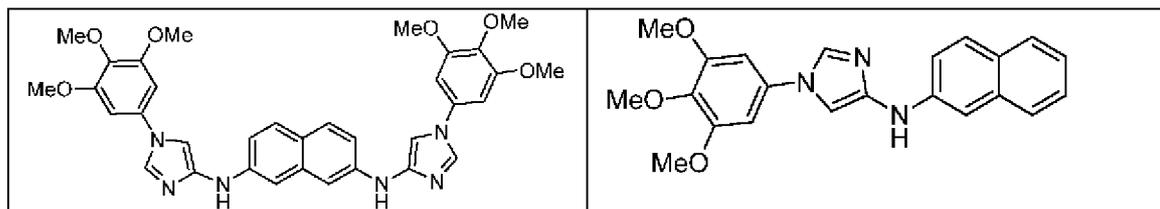
102. Соединение по любому из п.п. 97-101, где R^{2a} означает $-C(O)NH_2$.

103. Соединение по любому из п.п. 97-101, где R^{2a} означает гидроксилалкил.

104. Соединение по п. 58, выбранное из следующей таблицы:



105. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из следующей таблицы:



106. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 1-105, или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

107. Способ ингибирования ALK2 киназы, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-105 или его фармацевтически приемлемой соли.

108. Способ лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-105 или его фармацевтически приемлемой соли.

109. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-105 или его фармацевтически приемлемой соли.

110. Способ по п. 109, где раком является глиома.

111. Способ по п. 110, где глиомой является диффузная внутренняя глиома варолиева моста.

