

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037559**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.14

(21) Номер заявки
201891349

(22) Дата подачи заявки
2016.12.08

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕКСАГИДРОПИРАЗИНОТРИАЗИНОНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ**

(31) 1521767.2

(32) 2015.12.10

(33) GB

(43) 2019.01.31

(86) PCT/EP2016/080168

(87) WO 2017/097871 2017.06.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ;
КАТОЛИКЕ УНИВЕРСИТЕЙТ
ЛЁВЕН (BE)**

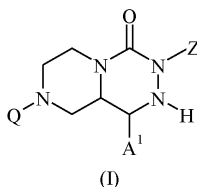
(56) WO-A1-2014096423
WO-A1-2013068458

IVANA MEJDROVA ET AL.: "Highly Selective Phosphatidylinositol 4-Kinase III [beta] Inhibitors and Structural Insight into Their Mode of Action", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 9, 14 May 2015 (2015-05-14), pages 3767-3793, XP55206384, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00499 figure 5; compound 21

(72) Изобретатель:
**Хорсли Хелен Трейси, Мирс Ричард
Джон, Нойсс Джуди Шарлотта,
Рюберсон Джеймс Томас (GB)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В патенте описана серия производных 1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-она формулы (I)



замещенных в положении 8 необязательно замещенной конденсированной бициклической гетероароматической группой и в положении 3 рядом функциональных групп, являющихся селективными ингибиторами активности фосфатидилинозит-4-киназы IIIβ (PI4KIIIβ), полезных для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая воспалительные, аутоиммунные и онкологические нарушения; вирусные заболевания и малярию и отторжение трансплантата органа и клеток.

B1**037559****037559****B1**

Изобретение относится к классу конденсированных бициклических гетероциклических соединений и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится замещенным производным гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-она. Эти соединения являются селективными ингибиторами активности фосфатидилинозитол-4-киназы $PI4KIII\beta$ и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных, аутоиммунных и онкологических нарушений, для лечения вирусных заболеваний и малярии, и для предупреждения отторжения трансплантата органа и клеток.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений.

В WO 2013/034738 раскрыто, что ингибиторы активности $PI4KIII\beta$ применимы в качестве лекарственных средств, предназначенных для лечения аутоиммунных и воспалительных нарушений, и предупреждения отторжения трансплантата органа и клеток.

В WO 2010/103130 описано семейство производных оксазоло[5,4-d]пиримидина, тиено[2,3-d]пиримидина и пурина, которые являются активными по данным ряда исследований, включая исследование реакции смешанной культуры лимфоцитов (РСЛ), и утверждается, что они эффективны для лечения иммунных и аутоиммунных нарушений, и предупреждения отторжения трансплантата органа и клеток. WO 2011/147753 раскрыто, что соединения этого же семейства обладают значительной противовирусной активностью. Кроме того, в WO 2012/035423 раскрыто, что соединения этого же семейства обладают значительной противораковой активностью.

В WO 2013/024291, WO 2013/068458, WO 2014/053581 и WO 2014/096423, и в находящихся одновременно на рассмотрении заявках на патенты PCT/EP2015/063048, PCT/EP2015/063051 и PCT/EP2015/063052 (опубликованы 23 декабря 2015 г., как WO 2015/193167, WO 2015/193168 и WO 2015/193169 соответственно) описаны различные серии конденсированных бициклических гетероароматических производных, для которых утверждается, что они полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных, аутоиммунных и онкологических нарушений, для лечения вирусных заболеваний и для предупреждения отторжения трансплантата органа и клеток.

Ингибиторы $PI4KIII\beta$ идентифицированы, как молекулы, обладающие профилем активности, идеальным для предупреждения, лечения и устранения малярии (см. C.W. McNamara et al, Nature, 2013, 504, 248-253).

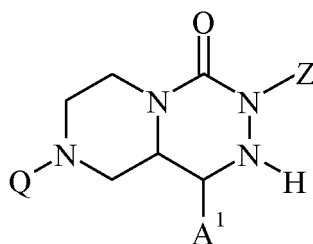
Однако до настоящего времени в предшествующем уровне техники не раскрыт и не предложен класс обладающих определенной структурой таких замещенных производных гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-она, как предлагаемые в настоящем изобретении, обладающие активностью в качестве ингибиторов $PI4KIII\beta$.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными и селективными ингибиторами активности $PI4KIII\beta$ и ингибируют сродство киназы $PI4KIII\beta$ человека (IC_{50}) при концентрациях, равных 50 мкМ или менее, в общем случае 20 мкМ или менее, обычно 5 мкМ или менее, в типичном случае 1 мкМ или менее, предпочтительно 500 нМ или менее, в идеальном случае 100 нМ или менее, и более предпочтительно 20 нМ или менее (специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC_{50} означает более активное соединение). Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать по меньшей мере 10-кратным селективным сродством, обычно по меньшей мере 20-кратным селективным сродством, предпочтительно по меньшей мере 50-кратным селективным сродством, и в идеальном случае по меньшей мере 100-кратным селективным сродством к $PI4KIII\beta$ человека по сравнению с другими киназами человека.

Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, по данным исследования реакции смешанной культуры лимфоцитов (РСЛ) являются активными ингибиторами. Исследование РСЛ используют для прогнозирования иммуносупрессивной или иммуномодулирующей способности. Таким образом, по данным исследования РСЛ некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значением IC_{50} , равным 10 мкМ или менее, в общем случае 5 мкМ или менее, обычно 2 мкМ или менее, в типичном случае 1 мкМ или менее, предпочтительно 500 нМ или менее, в идеальном случае 100 нМ или менее, и более предпочтительно 20 нМ или менее (и в этом случае специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC_{50} означает более активное соединение).

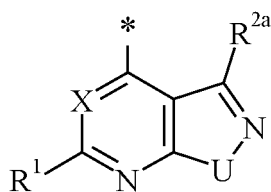
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значительными преимуществами, проявляющимися в их высокой активности, явной эффективности при низких дозах и ценных фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках (включая клиренс и биологическую доступность).

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли:

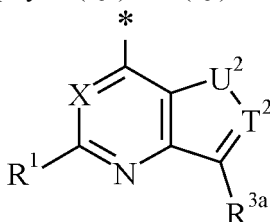


(I)

в которой Q обозначает группу формулы (Qb) или (Qf):



(Qb)



(Qf)

в которых знак звездочки (*) обозначает положение присоединения к остальной части молекулы;

X обозначает N или CH;

U обозначает кислород, серу или N-R^{3b};

U² обозначает кислород, серу или N-R^{2b};

T² обозначает N или C-R^{4a};

R¹ обозначает водород или аминогруппу;

R^{2a} обозначает водород или C₁-C₆-алкил; R^{2b} обозначает водород или C₁-C₆-алкил;

R^{3a} обозначает водород или C₁-C₆-алкил;

R^{3b} обозначает водород или C₁-C₆-алкил; и

R^{4a} обозначает водород;

Z обозначает арил или гетероарил, выбранные из группы, включающей дигидробензофуранил, пирролидинил, индолинил, фенил, бензил, фенилэтил, фурил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, пироло[4,3-с]пиридилил, индазолил, изоксазолил, бензизоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридилил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пиридилил, хинолинил, изохинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и хиноксалинил, любая из этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₁-C₆-алкоксигруппу и трифторметоксигруппу; и

A обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может являться незамещенной или содержать один или большее количество заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат 1 или 2 заместителя.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Подходящие фармацевтически

приемлемые соли соединений, предназначенных для применения в настоящем изобретении, включают соли присоединения с кислотами, которые, например, можно приготовить путем смешивания раствора соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат кислотный фрагмент, например, карбоксигруппу, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например, четвертичные аммониевые соли.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I), приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими растворителями, например, углеводородными растворителями, такими как бензол или толуол; хлорированными растворителями, такими как хлороформ или дихлорметан; спиртовыми растворителями, такими как метанол, этанол или изопропанол; простыми эфирными растворителями, такими как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран; или сложноэфирными растворителями, такими как этилацетат. Альтернативно, сольваты соединений формулы (I) можно получить с водой и в этом случае они будут являться гидратами.

Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C_1 - C_6 -алкильные группы, например, C_1 - C_4 -алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную, пентильную и гексильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как " C_1 - C_6 -алкоксигруппа", " C_1 - C_6 -алкилтиогруппа", " C_1 - C_6 -алкилсульфонил" и " C_1 - C_6 -алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Подходящие C_2 - C_6 -алкенильные группы включают винил, аллил и проп-1-ен-2-ил.

Подходящие C_3 - C_7 -циклоалкильные группы, которые могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, инданил, циклогексил и циклогептил.

Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил, предпочтительной является фенил.

Подходящие арил(C_1 - C_6)алкильные группы включают бензил, фенилэтил, фенилпропил и нафтил-метил.

Подходящие гетероциклоалкильные группы, которые могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги, включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидробензофуранил, пирролидинил, индолинил, тиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил, хроманил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил, гомопиперазинил, морфолинил, бензоксазинил и тиоморфолинил.

Примеры подходящих гетероциклоалкенильных групп включают оксазолинил.

Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-b]пиридилильную, пирроло[3,2-c]пиридилильную, пирроло[3,4-d]пиридилильную, пирроло[1,2-a]пиридилильную, пирроло[3,4-d]пиримидилильную, пирроло[4,3-c]пиридилильную, индазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, бензизоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную, имидазолильную, имидазо[2,1-b]тиазолильную, бензимидазолильную, имидазо[1,2-a]пиридилильную, имидазо[4,5-b]пиридилильную, пуринилную, имидазо[1,2-a]пиримидилильную, имидазо[1,2-a]пиразинилную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, бензотиадиазолильную, триазолильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридилильную, хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридилильную, пиридазинилную, циннолинильную, фталазинилную, пиримидилильную, хиназолинильную, пирразинилную, хиноксалинильную, птеридинилную, триазилильную и хроменильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они, соответственно, могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацематы.

Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, таутомеров кетон ($CH_2C=O$) $\leftrightarrow$ енол ($CH=CHOH$) или таутомеров амид ($NHC=O$) $\leftrightarrow$ тидоксиимин ($N=CONH$). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома 1H , 2H (дейтерий) или 3H (тритий), предпочтительно в виде 1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

Типичные значения конденсированной бициклической гетероароматической группы Q включают фуро[3,2-b]пиридинил, фуро[3,4-b]пиридинил, фуро[3,2-d]пиримидинил, фуро[3,4-d]пиримидинил, тиено[2,3-b]пиридинил, тиено[3,2-b]пиридинил, тиено[3,4-b]пиридинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[3,4-d]пиримидинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, пирроло[3,2-d]пиримидинил, пирроло[3,4-d]пиримидинил, пирроло[1,2-a][1,3,5]триазилил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[4,3-b]пиридинил, пирроло[4,5-b]пиридинил, пирроло[1,5-a]пиримидинил, пирроло[3,4-d]пиримидинил, пирроло[4,3-d]пиримидинил, пирроло[4,5-d]пиримидинил, пирроло[1,5-a][1,3,5]триазилил, оксазоло[5,4-b]пиридинил, оксазоло[5,4-d]пиримидинил,

изоксазоло[4,3-b]пиридинил, изоксазоло[5,4-b]пиридинил, изоксазоло[4,5-b]пиридинил, изоксазоло[4,3-d]пиримидинил, изоксазоло[4,5-d]пиримидинил, изоксазоло[5,4-d]пиримидинил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, тиазоло[5,4-d]пиримидинил, изотиазоло[4,3-b]пиридинил, изотиазоло[4,5-b]пиридинил, изотиазоло[5,4-b]пиридинил, изотиазоло[4,3-d]пиримидинил, изотиазоло[4,5-d]пиримидинил, изотиазоло[5,4-d]пиримидинил, имидазо[4,5-b]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиримидинил, имидазо[1,5-a][1,3,5]триазинил, пуридил, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидинил и [1,2,3]триазоло[1,5-a][1,3,5]триазинил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Подходящие значения Q включают пиразоло[3,4-b]пиридинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил и изоксазоло[4,5-d]пиримидинил, любая из этих групп необязательно может содержать один или большее количество заместителей.

Подходящие значения необязательных заместителей для Q включают включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей C₁-C₆-алкил и аминогруппу.

Типичные значения конкретных заместителей для Q включают включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей метил, этил, изопропил, аминогруппу.

Подходящие значения конкретных заместителей для Q включают включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей метил и аминогруппу.

В первом варианте осуществления Q обозначает группу формулы (Qb), определенной выше. Во втором варианте осуществления Q обозначает группу формулы (Qf), определенной выше. В первом варианте осуществления X обозначает N. Во втором варианте осуществления X обозначает CH.

В первом варианте осуществления U обозначает кислород. Во втором варианте осуществления U обозначает серу. В третьем варианте осуществления U обозначает N-R^{3b}.

В первом варианте осуществления U² обозначает кислород. Во втором варианте осуществления U² обозначает серу. В третьем варианте осуществления U¹ обозначает N-R^{2b}.

В первом варианте осуществления T² обозначает N. Во втором варианте осуществления T² обозначает C-R^{4a}.

Обычно R¹ обозначает водород или аминогруппу.

В первом варианте осуществления R¹ обозначает водород. Во втором варианте осуществления R¹ обозначает аминогруппу.

Подходящие примеры необязательных значений R^{2a} включают водород и C₁-C₆-алкил.

Подходящие примеры конкретных значений R^{2a} включают водород и метил.

В первом варианте осуществления R^{2a} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{2a} обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил.

Подходящие примеры необязательных значений R^{2b} включают водород и C₁-C₆-алкил.

Подходящие примеры конкретных значений R^{2b} включают водород и метил.

В первом варианте осуществления R^{2b} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{2b} обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил.

Обычно R^{3a} обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

Подходящие значения R^{3a} включают водород и метил.

В первом варианте осуществления R^{3a} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{3a} обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил или этил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^{3a} обозначает метил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{3a} обозначает этил. Подходящие значения R^{3b} включают водород и метил.

В первом варианте осуществления R^{3b} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{3b} обозначает C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил.

В предпочтительном варианте осуществления R^{4a} обозначает водород.

В одном выбранном варианте осуществления Q обозначает группу формулы (Qb), определенной выше, в которой U обозначает N-R^{3b}. В другом выбранном варианте осуществления Q обозначает группу формулы (Qf), определенной выше, в которой U² обозначает кислород и T² обозначает N.

Типичные значения Z включают дигидробензофуранил, пирролидинил, индолинил, дигидробензофуранилметил, морфолинилметил, морфолинилэтил, фенил, бензил, фенилэтил, фурил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, пиразоло[4,3-с]пиридинил, индазолил, изоксазолил, бензизоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пиридинил, хинолинил, изохинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хиноксалинил, , любая из этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, предпочтительно 1 или 2 заместителя. В одном воплощении этого варианта осуществления Z является монозамещенным. В другом воплощении этого варианта осуществления Z является дизамещенным. В другом воплощении этого варианта осуществления Z является тризамещенным.

Подходящие примеры необязательных заместителей для Z включают включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₁-C₆-алкоксигруппу и трифторметоксигруппу.

Подходящие примеры конкретных заместителей для Z включают включают 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей метил, трифторметил, метоксигруппу и трифторметок-

сигруппу.

Выбранные значения Z включают феноксиметил, хлорфеноксиметил, метоксифеноксиметил, трет-бутоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил, феноксиэтил, изопропинил, циклопропил, инданил, циклопропилметил, циклопентилэтил, (метил)(оксо)пирролидинил, дигидробензофуранил, метилиндолинил, дигидробензофуранилметил, морфолинилметил, морфолинилэтил, фенил, нитрофенил, метилфенил, этилфенил, цианометилфенил, морфолинилфенил, пиразолилфенил, имидазолилфенил, метоксифенил, дифторметоксифенил, трифторметоксифенил, морфолинилэтоксифенил, этилендиоксифенил, дифторметилендиоксифенил, бензоилоксифенил, диметиламинофенил, ацетиламинофенил, аминокарбонилфенил, (хлор)(метил)фенил, диметилфенил, (метил)(трифторметил)фенил, бис(трифторметил)фенил, (фторпирролидинил)(метил)фенил, (метил)(пирролидинилметил)фенил, (метил)(морфолинилметил)фенил, (метил)(метилпиперазинилметил)фенил, (фтор)(метокси)фенил, (хлор)(метокси)фенил, (циано)(метокси)фенил, (метокси)(метил)фенил, (метокси)(трифторметил)фенил, диметоксифенил, (изопропокси)(метил)фенил (дифторметокси)(метил)фенил, (метил)(трифторметокси)фенил, (метил)(оксетанилокси)фенил, (азетидинилокси)(метил)фенил, (трет-бутоксикарбонилазетидинилокси)(метил)фенил, (метил)(тетрагидрофуранилметокси)фенил, (метил)(морфолинилэтоксифенил, (диметиламинометил)(метил)фенил, триметоксифенил, бензил, цианобензил, метилбензил, метоксибензил, метилендиоксибензил, диметиламинобензил, диметоксибензил, фенилэтил, фторфенилэтил, метилфенилэтил, (гидрокси)(фенил)этил, метоксифенилэтил, метилфурил, метоксибензофурил, тиенил, индолил, метилиндолил, пиразолил, метилпиразолил, диметилпиразолил, индазолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил, тиазолил, метилтиазолил, трет-бутилтиазолил, этоксикарбонилтиазолил, бензотиазолил, метоксибензотиазолил, метилимидазолил, бензимидазолил, метилбензимидазолил, трифторметилбензимидазолил, пиперидинилметилбензимидазолил, морфолинилметилбензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, бензотиадиазолил, пиридинил, хлорпиридинил, метилпиперазинилпиридинил, метоксипиридинил, диметилпиридинил, (метил)(трифторметил)пиридинил, (азетидинил)(метил)пиридинил, (метил)(пирролидинил)пиридинил, (метил)(пиперазинил)пиридинил, (фторазетидинил)(метил)пиридинил, (фторпирролидинил)(метил)пиридинил, (метил)(метилпиперазинил)пиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)пиридинил, (дифторазетидинил)(метил)пиридинил, (дифторпирролидинил)(метил)пиридинил, (дифторпиперидинил)(метил)пиридинил, (метил)(пирролидинилметил)пиридинил, (метил)(морфолинилметил)пиридинил, (метил)(метилпиперазинилметил)пиридинил, (гидрокси)(метил)пиридинил, (диметил)(оксо)пиридинил, (хлор)(метокси)пиридинил, (метокси)(метил)пиридинил, (метокси)(трифторметил)пиридинил, диметоксипиридинил, (этокси)(метил)пиридинил, (изопропокси)(метил)пиридинил, (дифторметокси)(метил)пиридинил, (метил)(трифторэтоксипиридинил, (метил)(тетрагидрофуранилокси)пиридинил, (метил)(пирролидинилокси)пиридинил, (трет-бутоксикарбонилазетидинилокси)(метил)пиридинил, (трет-бутоксикарбонилпирролидинилокси)(метил)пиридинил, (метил)(метиламино)пиридинил, (диметиламино)(метил)пиридинил, хин олинил, изохинолинил, метоксипиридазинил, пиримидинил, (дифторазетидинил)(метил)пиримидинил, метоксипиримидинил, (метокси)(метил)пиримидинил, (диметиламино)(метил)пиримидинил, пиразинил, метоксипиразинил, (метокси)(метил)пиразинил, (диметиламино)(метил)пиразинил, хиноксалинил, индолилметил, тиазолилметил, метилтиазолилметил, имидазо[2,1-b]тиазолилметил, пиридинилметил, фурилэтил, бензимидазолилэтил и пиридинилэтил.

Типичные значения Z включают метоксифенил, трифторметоксифенил, (метокси)(метил)фенил и (метокси)(трифторметил)пиридинил.

В первом варианте осуществления Z обозначает метоксифенил, предпочтительно 4-метоксифенил.

Во втором варианте осуществления Z обозначает трифторметоксифенил, предпочтительно 4-(трифторметокси)фенил.

В третьем варианте осуществления Z обозначает (метокси)(метил)фенил, предпочтительно 4-метокси-2-метилфенил или 4-метокси-3-метилфенил. В первом воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 4-метокси-2-метилфенил. Во втором воплощении этого варианта осуществления Z обозначает 4-метокси-3-метилфенил.

В четвертом варианте осуществления Z обозначает (метокси)(трифторметил)пиридинил, предпочтительно 5-метокси-6-(трифторметил)пиридинил.

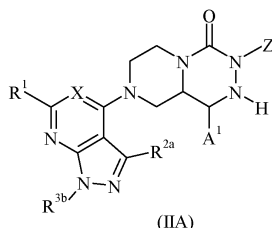
Предпочтительно, если A¹ обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

В первом варианте осуществления A¹ обозначает водород. Во втором варианте осуществления A¹ обозначает C₁-C₆-алкил, обычно метил, этил, изопропил или изобутил, предпочтительно метил.

Выбранные значения A¹ включают водород, метил, этил, изопропил, изобутил.

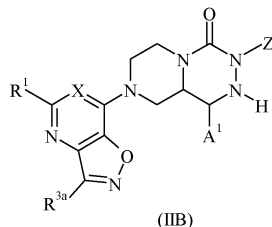
Предпочтительные значения A¹ включают водород и метил.

Один подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIA) и их фармацевтически приемлемыми солями:



в которой Z, A¹, X, R¹, R^{2a} и R^{3b} являются такими, как определено выше.

Другой подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIB) и их фармацевтически приемлемыми солями:



в которой Z, A¹, X, R¹ и R^{3a} являются такими, как определено выше.

Предпочтительные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Соединения, предлагаемые настоящим изобретением, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают воспалительные, аутоиммунные и онкологические нарушения; вирусные заболевания и малярию; и отторжение трансплантата органа и клеток.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (СКВ), псориаз, васкулит, полимиозит, склеродермию, рассеянный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреоидит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера), болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, инсулинозависимый сахарный диабет, юношеский диабет, увеит, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), пузычатку, atopический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению и самопроизвольное бесплодие.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак, у животных, включая млекопитающих, в особенности людей. Конкретные категории рака включают гематологические злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечно-клеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, MALT1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц.

Вирусные заболевания включают инфекции, вызванные вирусами различных семейств, включая Retroviridae, Flaviviridae, Picornaviridae. Различные рода, относящиеся к семейству Retroviridae, включают Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus и Spumavirus. Представители рода Lentivirus включают вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1) и вирус иммунодефицита человека 2 (ВИЧ-2). Различные рода, относящиеся к семейству Flaviviridae, включают Flavivirus, Pestivirus, Hepacivirus и Hepatitis G Virus. Представители рода Flavivirus включают вирус лихорадки денге, вирус желтой лихорадки, вирус энцефалита Западного Нила и вирус японского энцефалита. Представители рода Pestivirus включают вирус диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус клас-

сической чумы свиней и вирус пограничной болезни овец 2 (BDV-2). Представители вида Hepacivirus включают вирус гепатита С (HCV). Представители рода Hepatitis G Virus включают вирус гепатита G. Различные рода, относящиеся к семейству Picornaviridae, включают Aphthovirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Parechovirus, Sapelovirus, Senecavirus, Teschovirus и Tremovirus. Представители рода Enterovirus включают вирус полиомиелита, вирус коксаки А, вирус коксаки В и риновирус.

Отторжение трансплантата органа включает отторжение трансплантированных или пересаженных органов или клеток (и аллотрансплантаты, и ксенотрансплантаты), включая реакцию "трансплантант против хозяина". Термин "орган" при использовании в настоящем изобретении означает все органы или части органов млекопитающих, предпочтительно людей, включая почку, легкое, костный мозг, волосы, роговицу, глаз (стекловидное тело), сердце, клапан сердца, печень, поджелудочную железу, кровеносные сосуды, кожу, мышцы, кости, кишечник и желудок. Термин "отторжение" при использовании в настоящем изобретении означает все реакции организма реципиента или трансплантированного органа, которые в конечном счете приводят к гибели клеток или тканей в трансплантированном органе или оказывают неблагоприятное воздействие на функциональные возможности или жизнеспособность трансплантированного органа или реципиента. В частности, термин означает острые и хронические реакции отторжения.

Отторжение трансплантата клеток включает отторжение трансплантатов клеток и ксенотрансплантатов. Главным затруднением ксенотрансплантации является тот факт, что уже до активации Т-лимфоцитов (отвечающих за отторжение аллотрансплантатов) активируется естественная иммунная система (в особенности Т-независимые В-лимфоциты и макрофаги). Это вызывает два типа тяжелого и раннего острого отторжения, называемых сверхострым отторжением и васкулярным отторжением соответственно. Обычные иммунодепрессанты, включая циклоспорин А, являются неэффективными для применения при ксенотрансплантации. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, не обладают этим недостатком. Способность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, подавлять Т-независимое продуцирование ксеногенных антител, а также активацию макрофагов, можно продемонстрировать с помощью их способности предупреждать отторжение ксенотрансплантата у лишенных вилочковой железы мышей с дефицитом Т-клеток, которым пересаживали ксеногенные трансплантаты сердца хомяка.

Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описанное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдывания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий, или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например, в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут содержать используемые для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие,

консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

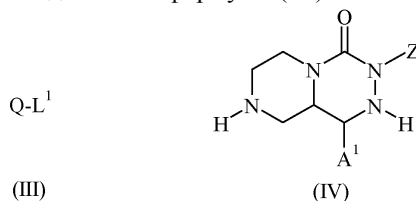
В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например, фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозитория. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, примерно от 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции или вдыхания.

Соединения формулы (I), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III) с соединением формулы (IV):



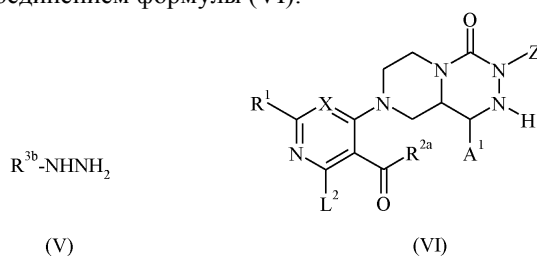
в которой Q, Z и A являются такими, как определено выше, и L обозначает подходящую отщепляющуюся группу.

Отщепляющейся группой L^1 обычно является атом галогена, например, хлора.

Реакцию обычно проводят в присутствии основания, обычно органического амина, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды или при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, или дипольном апротонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид, или C_1 - C_6 -алканоле, таком как n-бутанол, 2-пропанол или этанол.

В другой методике соединения формулы (I), приведенной выше, в которой Q обозначает группу

формулы (Qb), в которой U обозначает $N-R^{3b}$, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (V) с соединением формулы (VI):

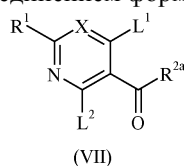


в которой Z, A^1 , X, R^1 , R^{2a} и R^{3b} являются такими, как определено выше, и L^2 обозначает подходящую отщепляющуюся группу.

Отщепляющейся группой L^2 обычно является атом галогена, например, хлора.

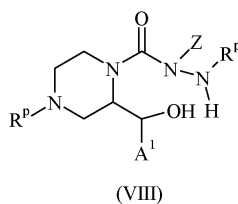
Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, органическом сульфоксиде, таком как диметилсульфоксид.

Промежуточные продукты формулы (VI), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (IV), определенной выше, с соединением формулы (VII):



в которой X, R^1 , R^{2a} , L^1 и L^2 являются такими, как определено выше; при условиях, аналогичных описанным выше для реакции соединения (III) с соединением (IV).

Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, можно получить путем циклизации соединения формулы (VIII):



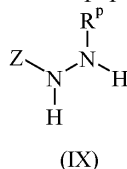
в которой Z и A^1 являются такими, как определено выше, и R^p обозначает защитную группу атома N; с последующим удалением защитной группы R^p атома N.

Защитной группы R^p атома N обычно является трет-бутоксикарбонильная группа (BOC).

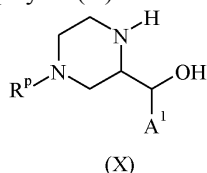
Циклизацию соединения (VIII) предпочтительно проводят путем обработки трифенилфосфином и диэтилазодикарбоксилатом. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

Если защитной группы R^p атома N является BOC, то последующее удаление группы BOC обычно можно провести путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота. Альтернативно, группу BOC можно удалить путем обработки триметилсилiltrиформетансульфонатом и 2,6-лутидином обычно при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, хлорированном растворителе, таком как дихлорметан.

Промежуточные продукты формулы (VIII), приведенной выше, можно получить по двухстадийной методике, которая включает: (i) реакцию соединения формулы (IX):



в которой Z и R^p являются такими, как определено выше; с фосгеном; и (ii) реакцию полученного таким образом вещества с соединением формулы (X):



в которой A^1 и R^p являются такими, как определено выше.

Стадии (i) и (ii) описанной выше методики обычно проводят в присутствии основания, обычно органического амина, такого как N,N-диизопропилэтиламин. Реакцию обычно проводят при температуре окружающей среды в подходящем растворителе, например, простом циклическом эфире, таком как тетрагидрофуран.

Если они не имеются в продаже, то исходные вещества формулы (III), (V), (VII), (IX) и (X) можно получить по методикам, аналогичным описанным в прилагаемых примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Следует понимать, что любое соединение формулы (I), вначале полученное по любой из приведенных выше методик, если это целесообразно, затем можно превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники. Например, соединение формулы (I), содержащее фрагмент N-BOC, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Соединение, в котором R¹ обозначает C₁-C₆-алкилтиогруппу, например, метилтиогруппу, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает C₁-C₆-алкилсульфонил, например, метилсульфонил, путем обработки окислительным реагентом, обычно 3-хлорпероксибензойной кислотой (МХПБК).

Соединение, в котором R¹ обозначает C₁-C₆-алкилсульфонил, например, метилсульфонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает C₁-C₆-алкоксигруппу, путем обработки соответствующим алкоксидом натрия. Аналогичным образом, соединение, в котором R¹ обозначает C₁-C₆-алкилсульфонил, например, метилсульфонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает цианогруппу, путем обработки цианидом, например, цианидом щелочного металла, таким как цианид натрия. Аналогичным образом, соединение, в котором R¹ обозначает C₁-C₆-алкилсульфонил, например, метилсульфонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает C₁-C₆-алкиламиногруппу или ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, путем обработки соответствующим C₁-C₆-алкиламином или ди(C₁-C₆)алкиламином.

Соединение, в котором R^{2a} обозначает C₂-C₆-алкоксикарбонил можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{2a} обозначает карбоксигруппу (-CO₂H), путем обработки основанием, обычно гидроксидом щелочного металла, таким как гидроксид натрия. Соединение, в котором R^{2a} обозначает карбоксигруппу (-CO₂H), можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{2a} обозначает C₁-C₆-алкиламинокарбонил или ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, путем обработки подходящим C₁-C₆-алкиламином или ди(C₁-C₆)алкиламином соответственно, обычно в присутствии реагента реакции сочетания, такого как 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (EDCI), и добавки, такой как 1-гидроксibenзотриазолгидрат (ГОВТ), необязательно в присутствии основания, например, органического основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение, в котором R^{2a} обозначает карбоксигруппу (-CO₂H), можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{2a} обозначает аминокарбонил (-CONH₂), путем обработки хлоридом аммония обычно в присутствии реагента реакции сочетания, такого как EDCI, и добавки, такой как ГОВТ, предпочтительно в присутствии основания, например, органического основания, такого как диизопропиламин или N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение, в котором U обозначает N-R^{3b} и R^{3b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{3b} обозначает C₁-C₆-алкил, например, метил, путем обработки C₁-C₆-алкилгалогенидом, например, йодметаном, обычно в присутствии основания, предпочтительно сильного неорганического основания, например, гидроксида натрия.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография, с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуются смеси стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например, соли можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например, хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемата формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического ферментативного биологического превращения, например,

гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley и Sons, 3 edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно ингибируют активность PI4KIIIР человека.

Исследование ингибирования фермента PI4KIIIР.

Методика А.

Соединения исследовали с использованием реагентов, выпускающихся фирмами Invitrogen и Promega. Соединения исследовали в 1% ДМСО (конечная концентрация) в виде 3-кратных серийных разведений, приготовленных из растворов, обладающих исходной концентрацией, равной 20 мкМ. Смесь 2,5×реагент PI4Kβ, 2,5×смесь субстрат PI-липидкиназы/АТФ (аденозинтрифосфат) и 5×соединений готовили в 20 мМ Tris (трис(гидроксиметиламинометан)), pH 7,5, 0,5 мМ ЭГТА (этиленгликольтетрауксусная кислота), 2 мМ ДТТ (дитиотреитол), 5 мМ MgCl₂, 0,4% Triton. Конечная реакционная смесь киназы объемом 25 мкл содержала: 4 нМ PI4Kβ, 100 мкМ субстрата PI-липидкиназы (оба выпускающиеся фирмой Invitrogen) и соединение. Конечная концентрация АТФ в исследовании составляла 10 мкМ. Реагенты для детектирования содержали реагент ADP-Glo™ и реагент для детектирования ADP-Glo™ (Promega).

Вкратце, методика заключалась в следующем: соединение добавляли к PI4Kβ, затем добавляли смесь АТФ/субстрат PI-липидкиназы. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли реагент ADP-Glo™ и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем добавляли реагент для детектирования ADP-Glo™. Планшет инкубировали в течение еще 120 мин и считывали с помощью устройства считывания люминесценции планшетов. Данные аппроксимировали с использованием программного обеспечения XLfit, выпускающегося фирмой IDBS, с использованием модели № 205.

Методика В.

Соединения исследовали с использованием исследования PI4Kbeta Adapta. Соединения исследовали в 1% ДМСО (конечная концентрация) в виде 3-кратных серийных разведений, приготовленных из растворов, обладающих исходной концентрацией, равной 10 мкМ. 2×Смесь PI4KB (PI4Kbeta)/субстрат PI-липидкиназы готовили в 50 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоная кислота), pH 7,5, 0,1% CHAPS [3-((3-холамидопропил)диметиламмоний)-1-пропансульфоная кислота], 1 мМ ЭГТА, 4 мМ MgCl₂. Конечная реакционная смесь киназы объемом 10 мкл содержала 7,5-60 нг PI4Kβ и 100 мкМ субстрата PI-липидкиназы в 32,5 мМ HEPES, pH 7,5, 0,05% CHAPS, 0,5 мМ ЭГТА, 2 мМ MgCl₂. Конечная концентрация АТФ в исследовании составляла 10 мкМ. Смесь для детектирования содержала ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота) (30 мМ), Eu-антитела к ADP (6 нМ) и метку ADP. Смесь для детектирования обладала концентрацией EC₆₀ метки, подходящей для 5-150 мкМ АТФ.

Вкратце, методика заключалась в следующем: к соединению добавляли АТФ, затем добавляли смесь PI4Kβ/субстрат PI-липидкиназы. Планшет встряхивали в течение 30 с для перемешивания, затем кратковременно центрифугировали. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли смесь для детектирования, затем планшет встряхивали и центрифугировали. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин и считывали с помощью устройства считывания флуоресценции планшетов. Данные аппроксимировали с использованием программного обеспечения XLfit, выпускающегося фирмой IDBS, с использованием модели № 205.

При исследовании по описанной выше методике (методике А или методике В) установлено, что все соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями IC₅₀ для ингибирования активности PI4KIIIР человека, равными 50 мкМ или менее.

По данным приведенного ниже исследования РСЛ некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными ингибиторами.

Исследования реакции смешанной культуры лимфоцитов (РСЛ).

Мононуклеары периферической крови человека (МНПК) выделяли из лейкоцитарных пленок, полученных из крови здоровых доноров, с помощью центрифугирования в градиенте плотности с использованием Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Norway). Клетки, находящиеся на границе разде-

ла Ficoll-плазма, трижды промывали и использовали в качестве "отвечающих" клеток. Клетки RPMI 1788 (ATCC, № CCL-156) обрабатывали митомицином С (Kyowa, Nyscomed, Brussels, Belgium) и использовали в качестве "стимулирующих" клеток. Отвечающие клетки ($0,12 \times 10^6$) и стимулирующие клетки ($0,045 \times 10^6$) с добавлением соединений (при различных концентрациях) выращивали совместно в течение 6 дней в среде RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Belgium) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки, 100 Ед/мл генетицина (Gibco, LifeTechnologies, UK). Клетки выращивали в плоскодонных 96-луночных планшетах для микротитрования, предназначенных для выращивания культур тканей (ТТР, Switzerland); эксперименты повторяли трижды. Через 5 дней к клеткам добавляли 1 мкКи метил- Н тимидина (MP Biomedicals, USA), через 18 ч их собирали на стеклянную фильтровальную бумагу и проводили подсчет. Степень пролиферации выражали в виде количества импульсов в минуту (имп./мин) и преобразовывали в выраженное в % ингибирование путем сравнения с данными, полученными в холостом исследовании РСЛ (проводили аналогичным образом без добавления соединения). Значения IC_{50} определяли по зависимости, построенной по меньшей мере по 4 точкам, каждая из которых представляла собой среднее значение, полученное по результатам 2 экспериментов. Значение IC_{50} означает наименьшую концентрацию исследуемого соединения (выраженную в мкМ), при которой обеспечивается ингибирование РСЛ, составляющее 50%.

Установлено, что некоторые соединения, приведенные в прилагающихся примерах, по данным исследования РСЛ обладают значениями IC_{50} , равными 10 мкМ или менее.

Примеры

Аббревиатуры:

ТГФ: тетрагидрофуран,

MeOH: метанол,

ДМФ: N,N-диметилформамид,

ДМСО: диметилсульфоксид,

ДХМ: дихлорметан,

ДИПЭА: N,N-диизопропилэтиламин,

EtOH: этанол,

EtOAc: этилацетат,

ДЭАД: диэтилазодикарбоксилат,

ДМАП: 4-(диметиламино)пиридин,

ИПС: изопропиловый спирт,

ГОБТ: 1-гидроксibenзотриазол,

EDCI: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид,

ч: час(ы),

ЭИ: энантиомерный избыток,

МС: масс-спектрометрия,

М: масса,

ВУ: время удерживания,

КТ: комнатная температура,

ЖХМС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография,

ЭР+: ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов,

Методики анализа и очистки.

Методика 1

Низкое значение pH

Колонка: Phenomenex Kinetex-XB C18 (2,1×100 мм, 1,7 мкм)
 Скорость потока: 0,6 мл/мин
 Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты/вода
 Растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил
 Инжектируемый объем: 3 мкл
 Температура колонки: 40°C
 Длина волны УФ-детектирования: 215 нм
 Элюент: от 0 до 5,3 мин, постоянный градиентный режим: от 95% растворителя А + 5% растворителя В до 100% растворителя В; от 5,3 до 5,8 мин, 100% растворителя В; от 5,80 до 5,82 мин, постоянный градиентный режим: от 100% растворителя В до 95% растворителя А + 5% растворителя В.
 МС-детектирование с использованием Waters LCT или LCT Premier, или ZQ, или ZMD.
 УФ-детектирование с использованием детектора с фотодиодной матрицей Waters 2996 или УФ-детектора Waters 2787, или УФ-детектора Waters 2788.

Методика 2

Высокое значение pH (значение pH примерно равно 10)

Колонка: Phenomenex Gemini®-NX C18, 2,0×50 мм, 3 мм
 Скорость потока: 1 мл/мин
 Растворитель А: 2 нМ раствор бикарбоната аммония, в котором с помощью буфера установлено значение pH, равное 10
 Растворитель В: ацетонитрил
 Инжектируемый объем: 3 мкл
 Температура колонки: 40°C
 Длина волны УФ-детектирования: 215 нм
 Элюент: от 0 до 1,8 мин: постоянный градиентный режим: от 99% растворителя А + 1% растворителя В до 100% растворителя В; от 1,8 до 2,1 мин: 100% растворителя В; от 2,1 до 5,3 мин: постоянный градиентный режим: от 100% растворителя В до 99% растворителя А + 1% растворителя В; от 2,3 до 3,5 мин: 99% растворителя А + 1% растворителя В.

Методика 3

Низкое значение pH

Колонка: Supelco Ascentis® Express C18, 2,1×30 мм, 2,7 мм
 Скорость потока: 1 мл/мин
 Растворитель А: 0,1% муравьиной кислоты/вода
 Растворитель В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил
 Инжектируемый объем: 3 мкл
 Температура колонки: 40°C
 Длина волны УФ-детектирования: 215 нм
 Элюент: от 0 до 1,5 мин: постоянный градиентный режим: от 95% растворителя А + 5% растворителя В до 100% растворителя В; от 1,5 до 1,6 мин: 100% растворителя В; от 1,6 до 1,61 мин: постоянный градиентный режим: от 100% растворителя В до 95% растворителя А + 5% растворителя В.

Методика 4

Высокое значение pH (значение pH примерно равно 9,5)

Колонка: Waters XBridge, C18, 2,1×20 мм, 2,5 мкм

Растворитель А: 10 мМ раствор формиата аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

Растворитель В: ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Время	А, %	В, %
0,00	95,0	5,0
1,50	5,0	95,0
2,50	5,0	95,0
3,00	95,0	5,0

Методика 5

Высокое значение pH (значение pH примерно равно 9,5)

Колонка: Waters XBridge, C18, 2,1×20 мм, 2,5 мкм

Растворитель А: 10 мМ раствор формиата аммония в воде + 0,1% раствора аммиака

Растворитель В: ацетонитрил + 5% растворителя А + 0,1% раствора аммиака

Программа градиентного режима:

Время	А, %	В, %
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0
5,10	95,0	5,0

Методика 6

Низкое значение pH

Колонка: Sunfire C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм

Температура: 45°C

Скорость потока: 1,9 мл/мин

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Растворитель С: вода + 0,5% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

Время	А, %	В, %	С, %
0,00	85,0	5,0	10,0
5,50	0,0	90,0	10,0
8,00	0,0	90,0	10,0
8,05	85,0	5,0	10,0
9,90	85,0	5,0	10,0

Методика 7

Высокое значение pH

Колонка: Acquity uPLC_r HSS T3, C18, 1,8 мкм, 2,1×100 мм

Температура: 45°C

Скорость потока: 0,4 мл/мин

Растворитель А: вода/ацетонитрил/формиат аммония (95/5/63 мг/л)

Растворитель В: ацетонитрил

Программа градиентного режима:

Время	A, %	B, %
-------	------	------

0,00	99,0	1,0
------	------	-----

5,30	5,0	95,0
------	-----	------

5,35	5,0	95,0
------	-----	------

7,30	5,0	95,0
------	-----	------

7,35	99,0	1,0
------	------	-----

9,00	99,0	1,0
------	------	-----

Методика 8

Низкое значение pH

Колонка: Sunfire C18, 3,5 мкм, 4,6×100 мм

Температура: 45°C

Скорость потока: 1,9 мл/мин

Растворитель А: вода

Растворитель В: ацетонитрил

Растворитель С: вода + 0,5% муравьиной кислоты

Программа градиентного режима:

Время	A, %	B, %	C, %
-------	------	------	------

0,00	85,0	5,0	10,0
------	------	-----	------

5,50	0,0	92,5	7,5
------	-----	------	-----

8,00	0,0	92,5	7,5
------	-----	------	-----

8,05	85,0	5,0	10,0
------	------	-----	------

9,90	40,0	50,0	10,0
------	------	------	------

Препаративная ВЭЖХ
Методика с использованием основания 1

Колонка: Waters Sunfire, C18, 30 мм×100 мм

Скорость потока: 40 мл/мин

Подвижная фаза А: вода + 0,2% гидроксида аммония

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,2% гидроксида аммония

Размер частиц: 5 мкм

Длительность: 15,5 мин

Методика (в изократическом режиме):

T = 0 мин: 95% А; 5% В

T = 2,0 мин: 85% А; 15% В

T = 12,0 мин: 70% А; 30% В

T = 12,5 мин: 5% А; 95% В

T = 15,0 мин: 5% А; 95% В

T = 15,5 мин: 95% А; 5% В

Первичная длина волны (сбор данных): 215 нм

Вторичная длина волны: 254 нм

Оборудование: устройство для операций с жидкостями Gilson 215, 2 насоса

Gilson 306, манометрический модуль Gilson 805, работающий при двух длинах волн детектор Gilson 119, УФ/Вид. (видимая область)

Программное обеспечение: Gilson Unipoint V5.11

Методика с использованием основания 2

Колонка: Waters XBridge, C18, 19 мм×100 мм

Скорость потока: 20 мл/мин (подвижная фаза: 19 мл/мин, с добавлением ацетонитрила АСД: 1 мл/мин)

Подвижная фаза А: 10 мМ раствор бикарбоната аммония + 0,1% гидроксида аммония

Подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,1% гидроксида аммония

Размер частиц: 5 мкм

Длительность: 15 мин

Методика (в изократическом режиме):

T = 0 мин: 75% А; 25% В

T = 2 мин: 75% А; 25% В

T = 11 мин: 60% А; 40% В

T = 11,3 мин: 5% А; 95% В

T = 13 мин: 5% А; 95% В

T = 13,2 мин: 75% А; 25% В

Диапазон длин волн для сбора данных при УФ-детектировании: 230-400 нм

Оборудование: система Waters Fractionlynx, 2545 BGM, модуль для сбора данных 2767

Программное обеспечение: Mass Lynx V4.1 SCN737

Методика с использованием полярного органического растворителя
 Колонка: HILIC 250×30 мм
 Скорость потока: 25 мл/мин
 Подвижная фаза А: трет-бутилметилловый эфир
 Подвижная фаза В: этанол:метанол (50:50)
 Размер частиц: 5 мкм
 Длительность: 50 мин
 Методика (в изократическом режиме): 30% подвижной фазы В; 70% подвижной фазы А
 Первичная длина волны (сбор данных): Max Plot (210-240 нм)
 Вторичная длина волны: 254 нм
 Оборудование: прибор Shimadzu LC-8A
 Программное обеспечение: LC-Solutions

Промежуточный продукт 1. 4-Хлор-1,3-диметилпиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Метилгидразин (~40%, 12,9 г, -0,11 ммоль) при -10°C по каплям добавляли к суспензии 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)этанона (WO 2014/096423; 25 г, 0,12 ммоль) и триэтиламина (36,8 г) в ТГФ (350 мл). Смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение ночи. К суспензии добавляли воду (200 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью ТГФ (50 мл) и водой (300 мл), затем сушили в сушильном шкафу в атмосфере азота при 50°C в течение 16 ч и получали первую порцию вещества (8,5 г). Маточный раствор концентрировали до небольшого объема, затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (2×100 мл) и сушили в вакууме и получали вторую порцию вещества (12,5 г). Две порции объединяли, затем при 50°C растирали с трет-бутилметилловым эфиром (×2). Твердое вещество собирали, затем сушили в вакууме при 50°C в течение 1 ч и получали искомое соединение (15 г, 60%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,20 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Промежуточный продукт 2. 5-Амино-3-метил-4Н-изоксазол[4,5-d]пиримидин-7-он.

Метил-4-амино-3-метилизоксазол-5-карбоксилат (195 г, 1,25 моль) и хлорформамидингидрохлорид (150 г, 1,31 моль) нагревали в сульфолане (781 мл) при 80°C в течение 45 ч. Температуру полученного вязкого темно-коричневого раствора устанавливали равной 20°C. К реакционной смеси добавляли водный раствор NaOH (2М, 1876 мл, 3,75 моль) и ее нагревали при 50°C до завершения циклизации. Полученную суспензию (pH 13,2) нагревали до 60°C и получали раствор. После добавления рассола (820 мл) значение pH раствора устанавливали равным 5,5 с помощью 2М раствора HCl (795 мл). Полученный осадок в течение 3 ч охлаждали до 10°C и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Осадок отделяли фильтрованием, затем промывали деионизированной водой (3×390 мл), затем сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C и получали искомое соединение (150 г, 66%) в виде светло-коричневого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 11,40 (br s, 1H), 6,55 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 167 [M+H]⁺, ВУ 2,39 мин (методика 6).

Промежуточный продукт 3. N-(3-Метил-7-оксо-4Н-изоксазол[4,5-d]пиримидин-5-ил)ацетамид.

Смесь промежуточного продукта 2 (150 г, 0,82 моль), 4-метилморфолина (267 г, 2,63 моль) и ДМАП (11 г, 0,09 моль) при 70°C суспендировали в ацетонитриле (680 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли уксусный ангидрид (184 г, 1,81 моль). После завершения реакции тонкодисперсную суспензию в течение 15 мин добавляли к деионизированной воде (1110 мл). Взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После фильтрования твердое вещество промывали деионизированной водой (2×450 мл), затем сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C и получали искомое соединение (147 г, 86%) в виде бежевого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 12,40 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 209 [M+H]⁺, ВУ 2,68 мин (методика 7).

Промежуточный продукт 4. N-(7-Хлор-3-метилизоксазол[4,5-d]пиримидин-5-ил)ацетамид.

Суспензию промежуточного продукта 3 (145 г, 0,70 моль) в толуоле (870 мл) и N,N-диэтиланилине (166 г, 1,11 моль) нагревали при 70°C. Добавляли фосфорилхлорид (320,40 г, 2,09 моль) и смеси давали реагировать в течение 8 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество толуола (580 мл), затем ее в течение 7 ч охлаждали до 5°C. Полученную суспензию фильтровали. Собранное твердое вещество промывали сначала толуолом (435 мл) при 5°C и затем толуолом (435 мл) при 20°C, затем сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C и получали искомое соединение (131 г, 80%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 11,10 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+)

227/229 $[M+H]^+$, ВУ 3,57 мин (методика 8).

Промежуточный продукт 5. (4-Метокси-3-метилфенил)гидразин.

4-Метокси-3-метиланилин (9,88 г, 68,4 ммоль) растворяли в 2М растворе HCl (150 мл) и охлаждали до 0°C (баня со льдом). По каплям медленно добавляли раствор нитрита натрия (4,98 г, 71,8 ммоль) в воде (40 мл), поддерживая температуру реакционной смеси равной не выше 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. В отдельную колбу помещали гидросульфит натрия (42 г, 205 ммоль), NaOH (1,4 г, 35 ммоль) и воду (120 мл). Смесь охлаждали до 0°C (баня со льдом). Содержащую соль диазония смесь переносили в капельную воронку, затем медленно по каплям добавляли во вторую колбу, поддерживая температуру равной ниже 5°C. После добавления колбе давали нагреться до комнатной температуры, затем значение pH смеси устанавливали равным 8 с помощью 50% водного раствора NaOH. Полученный оранжевый раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), затем сушили (Na_2SO_4) и выпаривали и получали искомое соединение (10,15 г, 97,5%) в виде коричневого твердого вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 6,71 (d, 1H, J 8,5 Гц), 6,61 (d, 1H, J 2,8 Гц), 6,58 (dd, 1H, J 8,5, 2,8 Гц), 6,15 (br s, 1H), 3,81 (br s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Промежуточный продукт 6. [5-Метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил] гидразин.

К раствору 6-бром-3-метокси-2-(трифторметил)пиридина (4,0 г, 15,7 ммоль) в EtOH (7 мл) добавляли гидразингидрат (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (5% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (1,00 г, 31%) в виде желтого твердого вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 7,62 (d, 1H, J 9,2 Гц), 7,44 (s, 1H), 7,03 (d, 1H, J 9,2 Гц), 4,30 (br s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Промежуточный продукт 7. трет-Бутил-N-(4-метоксианилино)карбамат.

К раствору 4-метоксифенилгидразингидрохлорида (4,00 г, 22,9 ммоль) в MeOH (44 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (6,95 г, 69,0 ммоль). Через 5 мин при 0°C добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,50 г, 25,2 ммоль). Реакционную смесь в течение 10 мин нагревали до КТ, затем кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (2×20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и фильтровали через кизельгур. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (5,42 г, 88%) в виде коричневого сиропообразного вещества. δ_H (500 МГц, $DMCO-d_6$) 8,67 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,72-6,77 (m, 2H), 6,58-6,65 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,39 (br s, 9H). ЖХМС (ЭР+) 261 $[M+Na]^+$, ВУ 1,17 мин (методика 3).

Промежуточный продукт 8. трет-Бутил-N-(4-метокси-3-метиланилино)карбамат.

Получали из промежуточного продукта 5 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 7, за исключением того, что реакцию проводили при КТ в течение ночи. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование в градиентном режиме с помощью 5-20% EtOAc/изогексан) и получали искомое соединение (10,4 г, 62%) в виде красного/коричневого твердого вещества. δ_H (300 МГц, $DMCO-d_6$) 8,63 (s, 1H), 7,05-7,09 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J 8,6 Гц), 6,43-6,50 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). ЖХМС (ЭР+) 253 $[M+H]^+$, ВУ 1,41 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 9. трет-Бутил-N-{[5-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]амино} карбамат.

Получали из промежуточного продукта 6 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 8. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (1,00 г, 67%) в виде белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 8,81 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J 9,1 Гц), 6,82 (d, 1H, J 9,0 Гц), 3,81 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS (ИЭР (ионизация электрораспылением)) m/z $[M+H-t-Bu]^+$ 251,9.

Промежуточный продукт 10. трет-Бутил-N-[4-(трифторметокси)анилино]карбамат.

Получали из 4-(трифторметокси)фенилгидразингидрохлорида (10,6 г, 45,4 ммоль) по методике, описанной для получения промежуточного продукта 8. Искомое соединение (11,98 г, 90%) получали в виде желтого твердого вещества. δ_H (300 МГц, $DMCO-d_6$) 8,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 6,67-6,71 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). ЖХМС (ЭР+) 315 $[M+Na]^+$, ВУ 1,54 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 11. О-Бензил-О-трет-бутил-2-(N-метокси-N-метилкарбамоил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат.

К раствору 1-(бензилоксикарбонил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (18,0 г, 49,3 ммоль) в ДМФ (200 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламингидрохлорид (10,8 г, 111 ммоль), триэтиламин (20,6 мл, 148 ммоль), EDCI (21,2 г, 111 ммоль) и ГОБТ (15,0 г, 111 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc в гексанах) и получали искомое соединение (18,0 г, 90%) в виде бесцветного

полужидкого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,28-7,39 (m, 5H), 5,00-5,14 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,80-3,20 (m, 6H), 1,35 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 408,00.

Промежуточный продукт 12. О¹-Бензил-О⁴-трет-бутил-2-ацетилпиперазин-1,4-дикарбоксилат.

К раствору промежуточного продукта 11 (6,00 г, 14,7 ммоль) в диэтиловом эфире (120 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли метилмагнийбромид (1,6М раствор в ТГФ, 31,6 мл, 44,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем охлаждали до 0°C и реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), затем органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (2% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (8,00 г, 75%) в виде бесцветного полужидкого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,17-7,40 (m, 5H), 5,06-5,19 (m, 3H), 4,67-4,75 (m, 1H), 4,41-4,57 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 363,00.

Промежуточный продукт 13. О¹-Бензил-О⁴-трет-бутил-2-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат.

К раствору промежуточного продукта 12 (6,00 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (60 мл) и EtOH (60 мл), выдерживаемому при 0°C, добавляли борогидрид натрия (1,87 г, 49,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (2% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (5,00 г, 83%) в виде бесцветного полужидкого вещества. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,28-7,40 (m, 5H), 5,05-5,19 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 1H), 3,70-3,92 (m, 4H), 2,70-2,90 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (d, 3H, J 5,7 Гц). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 365,00.

Промежуточный продукт 14. трет-Бутил-3-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного продукта 13 (5,00 г, 13,7 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (1,50 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 100 фунт-сила/дюйм², в течение 4 ч, затем разбавляли с помощью EtOAc (2×100 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (15% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение (2,50 г, 81%) в виде бесцветного полужидкого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 231,00.

Промежуточный продукт 15. трет-Бутил-4-[N-(трет-бутоксикарбониламино)-N-(4-метоксифенил)карбамоил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Безводный ТГФ (16 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота и добавляли фосген (20% раствор в толуоле, 2,0 мл, 4,03 ммоль). Предварительно перемешанный раствор промежуточного продукта 7 (800 мг, 2,99 ммоль) и ДИПЭА (521 мг, 4,03 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) при 0°C по каплям добавляли к раствору фосгена. Реакционную смесь в течение 10 мин нагревали до КТ, затем охлаждали до 0°C. При 0°C по каплям добавляли предварительно перемешанный раствор рацемического трет-бутил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (870 мг) и ДИПЭА (521 мг, 4,03 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл). После завершения добавления реакционную смесь нагревали при КТ в течение 14 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в EtOAc (60 мл). Органическую фазу промывали 1М водным раствором лимонной кислоты (2×20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и рассолом (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат адсорбировали на диоксиде кремния (~10 мл) в вакууме. Загруженное в сухом виде вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентный режим, гептан/EtOAc) и получали искомое соединение (1,02 г, 66%) в виде почти белого вспененного вещества. δ_H (353К, 250 МГц, ДМСО- d_6) 9,07 (s, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 2H), 4,41 (t, 1H, J 5,1 Гц), 3,98 (m, 1H), 3,90 (dt, 1H, J 13,2, 1,8 Гц), 3,75 (s, 3H), 3,71 (d, 1H, J 12,0 Гц), 3,49 (m, 3H), 2,86-2,96 (m, 2H), 2,70-2,84 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H). ЖХМС (ЭР+) 481 $[M+H]^+$, ВУ 1,30 мин (методика 3).

Промежуточный продукт 16. трет-Бутил-4-[N-(трет-бутоксикарбониламино)-N-(4-метокси-3-метилфенил)карбамоил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 8 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 15. Искомое соединение (318 мг, 53%) получали в виде бесцветного масла. δ_H (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,48 (s, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,89-4,00 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (br s, 1H), 3,39-3,44 (m, 3H), 2,67-3,00 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,37-1,43 (m, 18H). Широкие пики (поворотные изомеры). ЖХМС (ЭР+) 495 $[M+H]^+$, ВУ 1,48 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 17. трет-Бутил-(3S)-4-[N-(трет-бутоксикарбониламино)-N-(4-метокси-3-метилфенил)карбамоил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 8 с использованием хирально чистого (>95% ЭИ) трет-бутил-(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата по методике, описанной для получения промежуточного продукта 15. Искомое соединение (3,12 г, 80%) выделяли в виде бесцветного масла. Данные анализа совпадали с данными, полученным для промежуточного продукта 16.

Промежуточный продукт 18. трет-Бутил-4-{N-(трет-бутоксикарбониламино)-N-[5-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбамоил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 9 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 15. Искомое соединение (0,66 г, 46%) выделяли в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,58 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J 9,2 Гц), 7,36 (d, 1H, J 8,7 Гц), 4,36 (t, 1H, J 8,5 Гц), 3,87-4,08 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,40-3,70 (m, 3H), 2,60-2,92 (m, 4H), 1,40 (s, 18H). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 550,00.

Промежуточный продукт 19. трет-Бутил-(3S)-4-{N-(трет-бутоксикарбониламино)-N-[4-(трифторметокси)фенил]карбамоил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 10 и хирально чистого (>95% ЭИ) трет-бутил-(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата по методике, описанной для получения промежуточного продукта 15. Искомое соединение (0,40 г, 40%) выделяли в виде почти белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+H-BOC]^+$ 435,15.

Промежуточный продукт 20. трет-Бутил-4-[N-(трет-бутоксикарбониламино)-N-(4-метокси-3-метилфенил)карбамоил]-3-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 8 и промежуточного продукта 14 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 15. Искомое соединение (1,30 г, 64%) выделяли в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,54 (s, 1H), 6,97 (d, J 8,5 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J 8,5 Гц, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,75 (d, J 4,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,40-3,54 (m, 2H), 2,60-2,88 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,39 (s, 18H), 1,20 (d, J 6,0 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 509,00.

Промежуточный продукт 21. Ди-трет-бутил-3-(4-метоксифенил)-4-оксо-6,7,9,9а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-2,8-дикарбоксилат.

Трифенилфосфин (2,22 г, 8,46 ммоль) в атмосфере азота добавляли к раствору промежуточного продукта 15 (1,01 г, 1,97 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл). В течение 4 мин по каплям добавляли раствор ДЭАД (1,10 г, 6,35 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем адсорбировали на диоксиде кремния (~15 мл) в вакууме и частично очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентный режим, гептан/этилацетат). Выделенное вещество растворяли в диэтиловом эфире (60 мл), затем промывали 4М водным раствором гидроксида натрия (4×10 мл) и рас-соллом (10 мл). Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали. Концентрирование фильтра в вакууме давало искомое соединение (796 мг, 87%) в виде бесцветного твердого вещества. δ_{H} (353 К, 250 МГц, ДМСО- d_6) 7,33-7,42 (m, 2H), 6,85-6,93 (m, 2H), 4,11-4,20 (m, 2H), 3,89-4,02 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,62 (m, 2H), 2,78 (ddd, 2H, J 9,3, 4,5, 1,7 Гц), 2,61-2,74 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 9H). ЖХМС (ЭР+) 463 $[M+H]^+$, ВУ 1,75 мин (методика 3).

Промежуточный продукт 22. ди-трет-Бутил-3-(4-метокси-3-метилфенил)-4-оксо-6,7,9,9а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-2,8-дикарбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 16 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 21; искомое соединение (298 мг, 97%) получали в виде бесцветного масла. δ_{H} (353 К, 400 МГц, ДМСО- d_6) 7,15-7,24 (m, 2H), 6,86-6,91 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,50-3,71 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 9H). ЖХМС (ЭР+) 477 $[M+H]^+$, ВУ 1,56 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 23. ди-трет-Бутил-(9aS)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-4-оксо-6,7,9,9а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-2,8-дикарбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 17 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 21; искомое соединение (3,3 г, количественный выход) получали в виде бесцветного масла. Данные анализа совпадали с данными, полученными для промежуточного продукта 22.

Промежуточный продукт 24. ди-трет-Бутил-3-[5-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-оксо-6,7,9,9а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-2,8-дикарбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 18 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 21; искомое соединение (0,35 г, 56%) получали в виде коричневого полужидкого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,51-7,66 (m, 2H), 4,34 (t, 2H, J 8,6 Гц), 4,02-4,20 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,50-3,70 (m, 3H), 1,40 (s, 18H). МС (ПЭР) m/z $[M+H]^+$ 532,00.

Промежуточный продукт 25. ди-трет-Бутил-(9aS)-4-оксо-3-[4-(трифторметокси)фенил]-6,7,9,9а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-2,8-дикарбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 19 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 21; искомое соединение (0,25 г, 65%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,58 (d, 2H, J 9,3 Гц), 7,33 (d, 2H, J 8,8 Гц), 4,45 (m, 2H), 3,89-4,10 (m, 3H), 3,64 (br s, 1H), 2,77 (m, 3H), 1,42 (s, 18H). МС (ПЭР) m/z $[M+H-(t-Bu)]^+$ 461,00.

Промежуточный продукт 26. ди-трет-Бутил-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-4-оксо-6,7,9,9а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-2,8-дикарбоксилат.

Получали из промежуточного продукта 20 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 21; искомое соединение (0,20 г, 42%) получали в виде бесцветного полужидкого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 6,90-6,98 (m, 2H), 6,80-6,86 (m, 1H), 5,18-5,20 (m, 1H), 3,98-4,28 (m, 3H), 3,75 (s, 3H),

3,30-3,60 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,40 (s, 18H), 1,20 (d, 3H, J 6,0 Гц). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 491,00.

Промежуточный продукт 27. 3-(4-Метоксифенил)-2,6,7,8,9,9а-гексагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-онгидрохлорид.

К раствору промежуточного продукта 21 (796 мг, 1,72 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли хлорид водорода (4М раствор в 1,4-диоксане, 8,6 мл, 34,2 ммоль). Через 20 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл), затем повторно концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (552 мг, 89%) в виде бесцветного твердого вещества. δ_H (500 МГц, D_2O) 7,26-7,30 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 2H), 4,51-4,57 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 3H), 3,15-3,30 (m, 3H), 3,12 (t, 1H, J 12,3 Гц). ЖХМС (ЭР+) 263 $[M+H]^+$, ВУ 1,27 мин (методика 2).

Промежуточный продукт 28. 3-(4-Метокси-3-метилфенил)-2,6,7,8,9,9а-гексагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-онгидрохлорид.

Получали из промежуточного продукта 22 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 27; искомое соединение (304 мг, количественный выход) получали в виде оранжевого твердого вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 9,40 (s, 2H), 7,21-7,24 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 4,37-4,43 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,19-3,24 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 2,76-2,98 (m, 3H), 2,11 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 277 $[M+H]^+$, ВУ 0,99 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 29.

(9aS)-3-(4-Метокси-3-метилфенил)-2,6,7,8,9,9а-гексагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-онгидрохлорид.

Получали из промежуточного продукта 23 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 27; искомое соединение (3,6 г, количественный выход) получали в виде оранжевого твердого вещества. Данные анализа совпадали с данными, полученным для промежуточного продукта 28.

Промежуточный продукт 30. 3-[5-Метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-2,6,7,8,9,9а-гексагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-онгидрохлорид.

Получали из промежуточного продукта 24 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 27, за исключением того, что неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром (3×10 мл) и сушили в вакууме; искомое соединение (0,18 г, 69%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 9,40 (br s, 2H), 7,80 (d, 1H, J 9,1 Гц), 7,64 (d, 1H, J 9,0 Гц), 4,40-4,46 (m, 1H), 3,90-4,20 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,20-3,40 (m, 2H), 2,84-3,10 (m, 2H). МС (ПЭР) m/z $[M+H]^+$ 332,00.

Промежуточный продукт 31. (9aS)-3-[4-(Трифторметокси)фенил]-2,6,7,8,9,9а-гексагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-онгидрохлорид.

Получали из промежуточного продукта 25 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 27. Искомое соединение (0,13 г, 85%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 9,60 (br s, 2H), 7,66 (d, 2H, J 9,2 Гц), 7,26 (d, 2H, J 8,8 Гц), 4,43 (d, 1H, J 13,9 Гц), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,78-3,15 (m, 3H). МС (ПЭР) m/z $[M+H]^+$ 317,00.

Промежуточный продукт 32. 3-(4-Метокси-3-метилфенил)-1-метил-2,6,7,8,9,9а-гексагидро-1Н-пиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-онгидрохлорид.

Получали из промежуточного продукта 26 по методике, описанной для получения промежуточного продукта 30. Искомое соединение (0,10 г, 85%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 8,98 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J 6,6 Гц), 6,90 (s, 1H), 4,11-4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (d, 2H, J 13,5 Гц), 3,32-3,40 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, J 6,0 Гц). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 291,00.

Промежуточный продукт 33. 4-[(9aS)-3-(4-Метокси-3-метилфенил)-4-оксо-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-8-ил]-2-хлорпиридин-3-карбальдегид.

Смесь промежуточного продукта 29 (500 мг, 1,43 ммоль), 2,4-дихлорпиридин-3-карбальдегида (252 мг, 1,43 ммоль) и ДИПЭА (1,5 мл, 8,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл), затем сушили (Na_2SO_4) и выпаривали на диоксиде кремния. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентный режим, 80-100% EtOAc в изогексане) и получали искомое соединение (306 мг, 51%) в виде желтого смолообразного вещества. δ_H (400 МГц, $DMCO-d_6$) 10,23 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J 6,1 Гц), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J 6,1 Гц), 6,80-6,83 (m, 1H), 5,87 (dd, 1H, J 9,2, 4,9 Гц), 4,21-4,26 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,11 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 416 $[M+H]^+$, ВУ 1,28 мин (методика 4).

Промежуточный продукт 34. N-{7-[(9aS)-3-(4-Метокси-3-метилфенил)-4-оксо-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-8-ил]-3-метилизоксазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил}ацетамид.

Смесь промежуточного продукта 29 (1,3 г, 4,2 ммоль), промежуточного продукта 4 (951 мг, 4,2 ммоль) и ДИПЭА (2,2 мл, 13 ммоль) в ИПС (30 мл) перемешивали и нагревали в атмосфере азота при 80°C в течение 2,5 ч, затем в течение ночи охлаждали до КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммо-

ния (20 мл) и рассолом (20 мл), затем пропускали через картридж для разделения фаз и выпаривали. Неоочищенный остаток адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентный режим, 40-100% EtOAc в изогексане, затем 0-10% MeOH в EtOAc). Твердый остаток растирали с диэтиловым эфиром, затем выпаривали досуха и получали искомое соединение (1,33 г, 67,9%) в виде кремового твердого вещества. δ_{H} (300 МГц, DMSO- d_6) 10,29 (s, 1H), 7,20-7,31 (m, 2H), 6,77-6,90 (m, 1H), 5,90 (dd, 1H, J 8,8, 5,3 Гц), 4,58-4,89 (m, 2H), 4,43 (d, 1H, J 13,1 Гц), 3,75 (s, 3H), 3,56-3,71 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,06-3,48 (m, 2H), 2,84-3,07 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 467 [M+H]⁺, ВУ 1,60 мин (методика 5).

Пример 1. 8-(6-Амино-1-метилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

К раствору промежуточного продукта 27 (300 мг, 0,83 ммоль) в 1-бутаноле (8 мл) добавляли 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (WO 2014/096423; 164 мг, 0,89 ммоль) и ДИПЭА (694 мг, 5,37 ммоль). Реакционную смесь при перемешивании нагревали при 110°C в течение 2,5 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали досуха и остаток суспендировали в EtOAc (40 мл). Суспензию промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×10 мл). Остаток, который образовывался при объединении фаз, удаляли фильтрованием (после второй промывки бикарбонатом натрия), затем промывали водой (0,5 мл) и с помощью EtOAc (2 мл). Выделенное твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика с использованием основания 1) и получали искомое соединение (62 мг, 17%) в виде бесцветного твердого вещества. δ_{H} (500 МГц, DMSO- d_6) 8,03 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 5,90 (dd, 1H, J 8,9, 5,4 Гц), 4,57 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,33 (td, 1H, J 13,1, 2,7 Гц), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (ddd, 1H, J 10,4, 7,1, 3,4 Гц), 3,43 (dt, 1H, J 13,7, 5,6 Гц), 3,18 (t, 1H, J 10,9 Гц), 3,06 (s, 1H), 3,00 (dt, 1H, J 14,7, 8,2 Гц), 2,86-2,95 (m, 1H). ЖХМС (ЭР+) 410 [M+H]⁺, ВУ 1,43 мин (методика 1).

Рацемическое соединение примера 1 (68 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонок: LUX A2, 20 мм×250 мм, 5 мкм; элюент: этанол, содержащий модификатор-диэтиламин; скорость потока: 21 мл/мин; длина волны: 220 нм) и получали (9aR)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино-[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он и (9aS)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он. Энантиомер, элюировавшийся первым (изомер 1; 31 мг, ЭИ 99%): ЖХМС (методика 1), чистота 99% [УФ, 215]. Энантиомер, элюировавшийся вторым (изомер 2; 36 мг, ЭИ 96%): ЖХМС (методика 1), чистота 100% [УФ, 215]. Данные ¹H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) и ЖХМС, полученные для обоих изомеров, идентичны данным, полученным для рацемического образца.

Пример 2. 8-(6-Амино-1-метилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

Получали из промежуточного продукта 28 по методике, описанной для получения соединения примера 1, за исключением того, что полученный при обработке раствор в EtOAc выпаривали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентный режим, 1-10% MeOH в EtOAc). Фракции, содержащие продукт, выпаривали и сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода и получали искомое соединение (502 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, DMSO- d_6) 8,03 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,87 (dd, 1H, J 8,8, 5,3 Гц), 4,46-4,62 (m, 2H), 4,30-4,35 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,12 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 424 [M+H]⁺, ВУ 1,39 мин (методика 5).

Пример 3. (9aS)-8-(6-Амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

ДИПЭА (3,8 мл, 22 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного продукта 29 (1,25 г, 3,58 ммоль) и 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амино (WO 2014/ 096423; 657 мг, 3,58 ммоль) в 1-бутаноле (40 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3,5 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и фильтровали через целит (для удаления некоторого количества нерастворимого вещества), затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органические фракции выпаривали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентный режим, 3-10% MeOH в EtOAc). Вещество, элюировавшееся вторым, растирали с EtOAc и фильтровали, затем промывали с помощью EtOAc и изогексаном. Остаток выпаривали досуха. Полученное кремовое твердое вещество (410 мг) дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (методика с использованием основания 2), затем сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода и получали искомое соединение (44 мг, 2,9%) в виде белого твердого вещества. Данные анализа совпадали с данными, полученным для соединения примера 2.

Пример 4. (9aS)-8-(6-Амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-6,7,9,9а-тетрагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

Полученное при проведении реакции, описанной в примере 3, вещество, элюировавшееся первым,

сушили вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода и получали искомое соединение (63,2 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 8,11 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 3H), 6,91 (d, 1H, J 8,7 Гц), 6,28 (s, 2H), 4,76-4,81 (m, 1H), 4,63-4,68 (m, 1H), 4,37 (ddd, 1H, J 11,4, 3,2, 1,8 Гц), 4,18-4,23 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,14-3,33 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,15 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 422 $[M+H]^+$, ВУ 1,64 мин (методика 5).

Пример 5. 8-(6-Амино-1,3-диметилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

Получали из промежуточного продукта 28 и промежуточного продукта 1 по методике, описанной для получения соединения примера 2. Искомое соединение (105 мг, 27%) выделяли в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,23-7,26 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,86 (dd, 1H, J 9,1, 5,0 Гц), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,99-3,07 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 438 $[M+H]^+$, ВУ 1,16 мин (методика 5).

Пример 6. (9aS)-8-(6-Амино-1,3-диметилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

Получали из промежуточного продукта 29 и промежуточного продукта 1 по методике, описанной для получения соединения примера 2. Искомое соединение (76 мг, 26%, ЭИ 94,2%) выделяли в виде белого твердого вещества. Данные анализа совпадали с данными, полученным для соединения примера 5.

Пример 7. 8-(6-Амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[5-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

К раствору промежуточного продукта 30 (0,18 г, 0,77 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли ДИПЭА (0,38 мл, 2,33 ммоль) и 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (WO 2014/096423; 0,21 г, 1,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (5% ДХМ в MeOH) и получали искомое соединение (0,06 г, 18%) в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J 9,0 Гц), 7,68 (d, 1H, J 9,0 Гц), 6,24 (s, 2H), 6,02-6,10 (m, 1H), 4,44-4,62 (m, 2H), 4,33 (d, 1H, J 12,9 Гц), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 2,95-3,24 (m, 4H). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 479,00.

Пример 8. (9aS)-8-(6-Амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[4-(трифторметокси)фенил]-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

Получали из промежуточного продукта 31 по методике, описанной для получения соединения примера 2. Искомое соединение (0,06 г, 34%) получали в виде почти белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J 9,19 Гц), 7,26 (d, 2H, J 8,73 Гц), 6,24 (s, 2H), 6,00 (m, 1H), 4,58 (br s, 2H), 4,36 (d, 1H, J 13,33 Гц), 3,71 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,89-3,12 (m, 3H). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 464,00.

Пример 9. цис- и транс-8-(6-Амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

К раствору промежуточного продукта 32 (0,10 г, 0,34 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли ДИПЭА (0,17 мл, 1,03 ммоль), затем 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (WO 2014/096423; 0,09 г, 0,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч, затем охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (20 мл) и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиентный режим, 0-4% MeOH в ДХМ) и получали искомое соединение в виде смеси транс-изомер:цис-изомер состава 3:1. Два изомера разделяли с помощью ВЭЖХ (методика с использованием полярного органического растворителя).

цис-Изомер, соответствующий первому элюировавшемуся пику (34 мг, 22%), получали в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 5), чистота 97,6%. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,98 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J 8,4 Гц), 6,24 (s, 2H), 5,72 (d, 1H, J 10,5 Гц), 4,50-4,70 (m, 2H), 4,35 (d, 1H, J 12,9 Гц), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,05 (dd, J 17,2, 7,9 Гц, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, J 6,4 Гц). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 438,00.

транс-Изомер, соответствующий второму элюировавшемуся пику (95 мг, 64%), получали в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (методика 5), чистота 96,6%. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,98 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,82 (d, J 8,4 Гц, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,93 (d, 1H, J 7,6 Гц), 4,50-4,60 (m, 2H), 4,35 (d, 1H, J 12,9 Гц), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J 6,4 Гц). МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ 438,00.

цис-Изомер (23,8 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AS-V, 50 мм×490 мм, 20 мкм; элюент: 50% гептана и 50% этанола, содержащие 0,1% модификатора-диэтиламина; скорость потока: 80 мл/мин; температура: 30°C; длина волны: 220 нм) и получали (1R,9aR)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он и (1S,9aS)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло

[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он. Энантиомер, элюировавшийся первым (изомер 1; 10,3 мг, ЭИ 100%): ЖХМС (методика 5), чистота 93,8%. Энантиомер, элюировавшийся вторым (изомер 2; 10,3 мг, ЭИ 99,2%): ЖХМС (методика 5), чистота 96,3%.

Данные ^1H ЯМР и ЖХМС, полученные для обоих изомеров, идентичны данным, полученным для рацемического образца.

транс-Изомер (84 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak AS-V, 50 мм×490 мм, 20 мкм; элюент: 50% гептана и 50% этанола, содержащие 0,1% модификатора-диэтиламина; скорость потока: 80 мл/мин; температура: 30°C; длина волны: 220 нм) и получали (1S,9aR)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он и (1R,9aS)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он. Энантиомер, элюировавшийся первым (изомер 1; 36,7 мг, ЭИ 100%): ЖХМС (методика 5), чистота 97,5%. Энантиомер, элюировавшийся вторым (изомер 2; 41,9 мг, ЭИ 96,1%): ЖХМС (методика 5), чистота 99,4%. Данные ^1H ЯМР и ЖХМС, полученные для обоих изомеров, идентичны данным, полученным для рацемического образца.

Пример 10. (9aS)-3-(4-Метокси-3-метилфенил)-8-(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

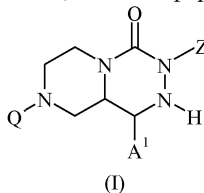
Раствор промежуточного продукта 33 (306 мг, 0,74 ммоль) в ДМСО (3 мл) обрабатывали метилгидразином (0,3 мл) и нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли к воде (50 мл). Полученный мутный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные содержащие EtOAc слои промывали рассолом (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали на диоксиде кремния. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентный режим, 1-10 % MeOH в EtOAc). После сушки вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода получали искомое соединение (59 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. δ_{H} (400 МГц, ДМСО- d_6) 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J 5,6 Гц), 7,25-7,28 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,49 (d, 1H, J 5,7 Гц), 5,89 (dd, 1H, J 9,0, 5,2 Гц), 4,33 (dt, 1H, J 13,0, 3,0 Гц), 4,14-4,19 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (ddd, 1H, J 13,9, 5,6, 5,6 Гц), 3,16-3,24 (m, 1H), 2,95-3,13 (m, 3H), 2,13 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ВУ 1,52 мин (методика 5).

Пример 11. (9aS)-8-(5-Амино-3-метилизоксазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

Раствор промежуточного продукта 34 (1,33 г, 2,85 ммоль) в MeOH (50 мл) обрабатывали 10% раствором NaOH (5 мл), затем нагревали до 65°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Образовывалось кремовое твердое вещество. Реакционную смесь нейтрализовывали до pH 7 с помощью 10% раствора HCl, затем фильтровали. Остаток последовательно промывали с помощью MeOH, диэтиловым эфиром и изогексаном, затем выпаривали досуха. Полученное кремовое твердое вещество суспендировали в смеси ацетонитрил/вода и сушили вымораживанием и получали первую порцию вещества (915 мг) в виде кремового твердого вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме и оставшуюся водную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Органические фазы объединяли и промывали рассолом (20 мл), затем пропускали через картридж для разделения фаз и выпаривали. Полученное кремовое твердое вещество растирали с EtOAc и фильтровали, затем промывали изогексаном и выпаривали досуха и получали вторую порцию вещества (140 мг) в виде кремового твердого вещества. Обе порции объединяли и получали искомое соединение (1,06 г, 87%). δ_{H} (300 МГц, ДМСО- d_6) 7,20-7,31 (m, 2H), 6,75-6,86 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,88 (dd, 1H, J 8,9, 5,2 Гц), 4,65 (dd, 2H, J 26,3, 13,0 Гц), 4,41 (d, 1H, J 13,0 Гц), 3,75 (s, 3H), 3,61 (d, 1H, J 9,5 Гц), 3,40 (dt, 1H, J 14,0, 5,7 Гц), 3,03-3,25 (m, 2H), 2,81-3,03 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ВУ 1,61 мин (методика 5).

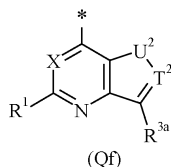
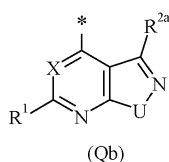
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль:



в которой

Q обозначает группу формулы (Qb) или (Qf):



в которых знак звездочки (*) обозначает положение присоединения к остальной части молекулы;

X обозначает N или CH;

U обозначает кислород, серу или N-R^{3b};

U² обозначает кислород, серу или N-R^{2b};

T² обозначает N или C-R^{4a};

R¹ обозначает водород или аминогруппу;

R^{2a} обозначает водород или C₁-C₆-алкил;

R^{2b} обозначает водород или C₁-C₆-алкил;

R^{3a} обозначает водород или C₁-C₆-алкил;

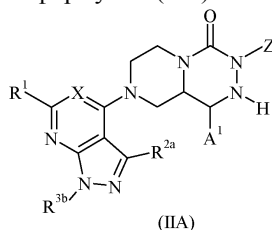
R^{3b} обозначает водород или C₁-C₆-алкил; и

R^{4a} обозначает водород;

Z обозначает арил или гетероарил, выбранные из группы, включающей дигидробензофуранил, пирролидинил, индолинил, фенил, бензил, фенилэтил, фурил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, пироло[4,3-с]пиридилил, индазолил, изоксазолил, бензизоксазолил, тиазолил, бензотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридилил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пиридилил, хинолинил, изохинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и хиноксалинил, любая из этих групп необязательно может содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей C₁-C₆-алкил, трифторметил, C₁-C₆-алкоксигруппу и трифторметоксигруппу; и

A¹ обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

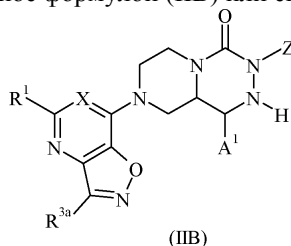
2. Соединение по п.1, представленное формулой (IIA) или его фармацевтически приемлемая соль:



в которой

Z, A¹, X, R¹, R^{2a} и R^{3b} являются такими, как определено в п.1.

3. Соединение по п.1, представленное формулой (IIB) или его фармацевтически приемлемая соль:



в которой Z, A¹, X, R¹ и R^{3a} являются такими, как определено в п.1.

4. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из группы, состоящей из

8-(6-амино-1-метилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

8-(6-амино-1-метилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

(9aS)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

(9aS)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-6,7,9,9а-тетрагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

8-(6-амино-1,3-диметилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

(9aS)-8-(6-амино-1,3-диметилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[5-метокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

(9aS)-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[4-(трифторметокси)фенил]-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;

цис-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;
 транс-8-(6-амино-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1-метил-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он;
 (9aS)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-8-(1-метил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он; и
 (9aS)-8-(5-амино-3-метилизоксазоло[4,5-d]пиримидин-7-ил)-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1,2,6,7,9,9а-гексагидропиразино[1,2-d][1,2,4]триазин-4-он.

5. Применение соединения формулы (I) по п.1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, опосредованного ингибированием фосфатидилинозитол-4-киназы $\text{PI4K}\text{PII}\beta$).

6. Применение соединения формулы (I) по п.1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или предупреждения воспалительного, аутоиммунного или онкологического нарушения; вирусного заболевания или малярии; или отторжения трансплантата органа или клеток.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибиторов фосфатидилинозитол-4-киназы $\text{PII}\beta$ ($\text{PI4K}\text{PII}\beta$), содержащая соединение формулы (I) по п.1 или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемую соль, совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

8. Применение соединения формулы (I) по п.1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения воспалительного, аутоиммунного или онкологического нарушения; вирусного заболевания или малярии; или отторжения трансплантата органа или клеток.

9. Способ лечения и/или предупреждения воспалительного, аутоиммунного или онкологического нарушения; вирусного заболевания или малярии; или отторжения трансплантата органа или клеток, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п.1 или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

