

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190726 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.19

(51) Int. Cl. C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.16

(54) ИНДОЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА (АНР) И
ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/746,277

(32) 2018.10.16

(33) US

(86) PCT/US2019/056455

(87) WO 2020/081636 2020.04.23

(71) Заявитель:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кастро Альфредо К. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, которые можно применять в качестве ингибиторов АНР, композиции, содержащие указанные соединения, и способы их применения.

A1

202190726

202190726

A1

ИНДОЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА (AHR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Арил-гидрокарбонový рецептор (AHR) представляет собой фактор транскрипции, который без лигандов присутствует в неактивном состоянии в цитоплазме в связанном с HSP90 виде. После связывания с лигандом AHR транслоцируется в ядро, где он димеризуется с ARNT с образованием функционального фактора транскрипции. AHR/ARNT связывается с чувствительными к диоксину элементами (от англ. dioxin response elements, DRE) в промоторе многих генов, где и осуществляет модуляцию транскрипции генов. Наиболее полно описанными в литературе генами, регулируемые AHR, являются гены цитохрома P450 Cyp1b1 и Cyp1a1, и активация AHR существенно увеличивает экспрессию этих генов. Таким образом, содержание мРНК Cyp1b1 и Cyp1a1 является селективным показателем активации AHR (обзор см. в Murray *et al.*, 2014).

[0002] Существует множество экзогенных и эндогенных агонистов AHR, которые активируют указанный рецептор. Наиболее хорошо охарактеризованным классом лигандов являются диоксины. Одним из первых классифицированных эндогенных лигандов является кинуренин, образуемый TDO (Opitz 2011) или IDO (Mezrich 2010). Кинуренин представляет собой стабильный метаболит в пути IDO/TDO и является продуктом разложения триптофана. Было показано, что кинуренин активирует AHR, что определяется по увеличению содержания мРНК Cyp1a1 и/или Cyp1b1 в многоклеточных системах, а также других DRE-регулируемых генов.

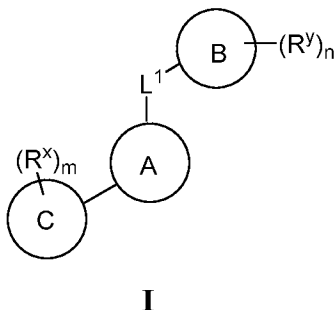
[0003] Активация AHR обеспечивает противоопухолевые эффекты, действуя непосредственно на опухолевые клетки и опосредованно вызывая иммуносупрессию, тем самым не позволяя собственной иммунной системе организма атаковать опухоль. Например, активация AHR через множество лигандов приводит к увеличению экспрессии FoxP3 и поляризации CD4⁺ Т-клеток относительно супрессирующей подсистемы, называемой Foxp3⁺ Т-регуляторными клетками (Tregs). Указанные Т-регуляторные клетки подавляют пролиферацию активированных Т-клеток (Funatake 2005, другие ссылки). Примечательно, что кинуренин, как было показано, индуцирует иммуносупрессивные Tregs через AHR. Кинуренин не влияет на образование Т-регуляторных клеток в AHR-нулевых

Т-клетках или в случае добавления антагониста АНР (Mezrich). В дополнение к T-regs активация АНР также приводит к увеличению количества супрессирующих Tr1 Т-клеток (Gandhi 2010). Также было показано, что экспрессия IDO регулируется активацией АНР как в опухолевых клетках, так и в Т-клетках, приводя к повышенному подавлению иммунной системы (Vogel). Возможно, АНР также оказывает влияние на иммуноподавляющие миелоидные клетки (Nguyen 2013). Иммуносупрессия часто связана с высокими уровнями противовоспалительных цитокинов, и есть основания полагать, что АНР вовлечен в активацию многих из этих цитокинов, таких как IL-10 (Gandhi 2010, Wagage 2014).

[0004] По-прежнему существует неудовлетворенная потребность в разработке ингибиторов АНР для лечения ассоциированных с АНР заболеваний, нарушений и состояний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящем изобретении было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве ингибиторов АНР. Такие соединения имеют общую формулу **I**:



или представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где каждая переменная такая, как определено и описано в настоящем изобретении.

[0006] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для применения для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, связанных с АНР. Такие заболевания, нарушения или состояния включают заболевания, нарушения или состояния, описанные в настоящем изобретении.

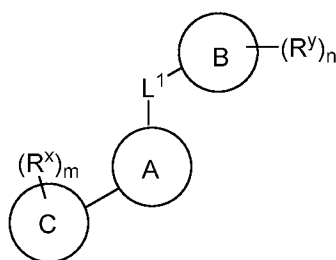
[0007] Соединения, предложенные в настоящем изобретении, также подходят для применения для изучения АНР при биологических и патологических явлениях. изучения путей внутриклеточной передачи сигнала и сравнительной оценки новых ингибиторов АНР

in vitro или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОЛЬКИХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. Общее описание соединений согласно настоящему изобретению:

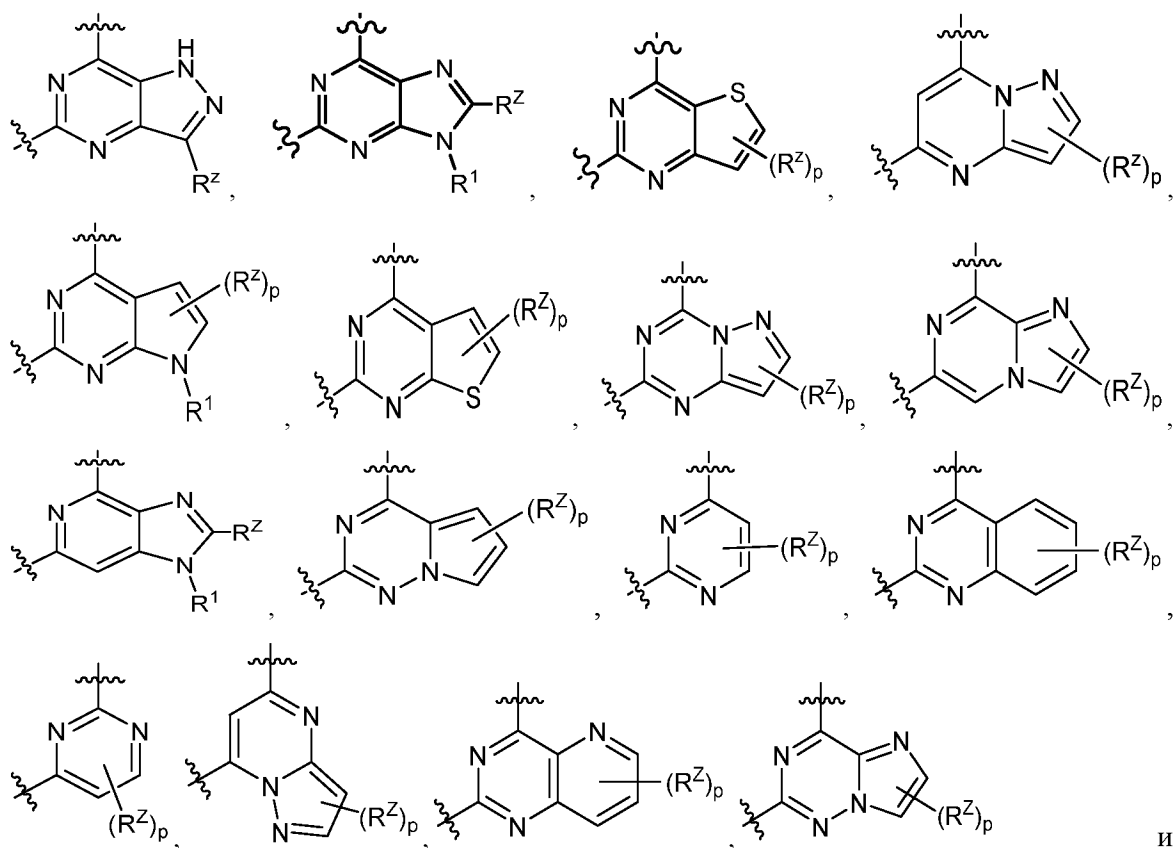
[0008] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы АНР. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формулы I:

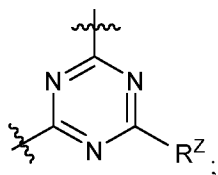


I

или их фармацевтически приемлемую соль, где:

кольцо A выбрано из:





каждый p независимо равен 0, 1 или 2 в зависимости от валентности;

каждый R^1 независимо выбран из R , $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или два R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома в дополнение к указанному атому азота, независимо выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый из R^x , R^y и R^z независимо выбран из R , галогена, циано, нитро, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$, или два R^z при соседних атомах углерода объединены с находящимися между ними атомами с образованием 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$; или

два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$;

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5;

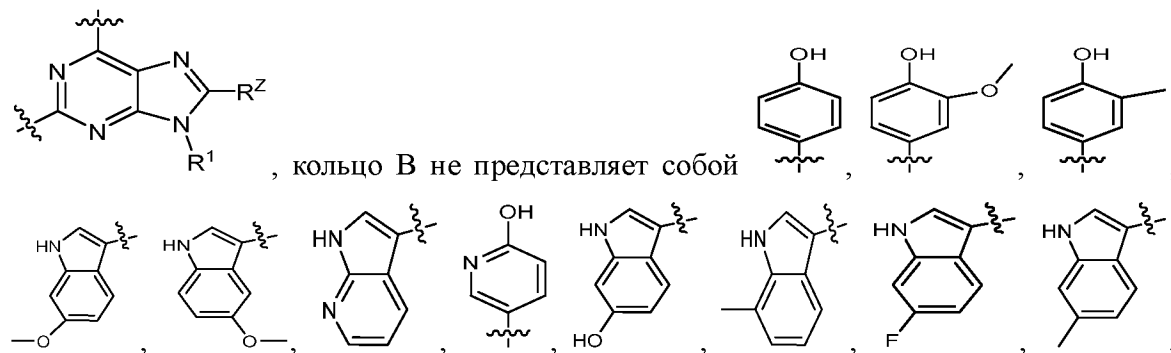
кольцо B отсутствует или представляет собой 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо; фенил, 7-10-членное бициклическое частично

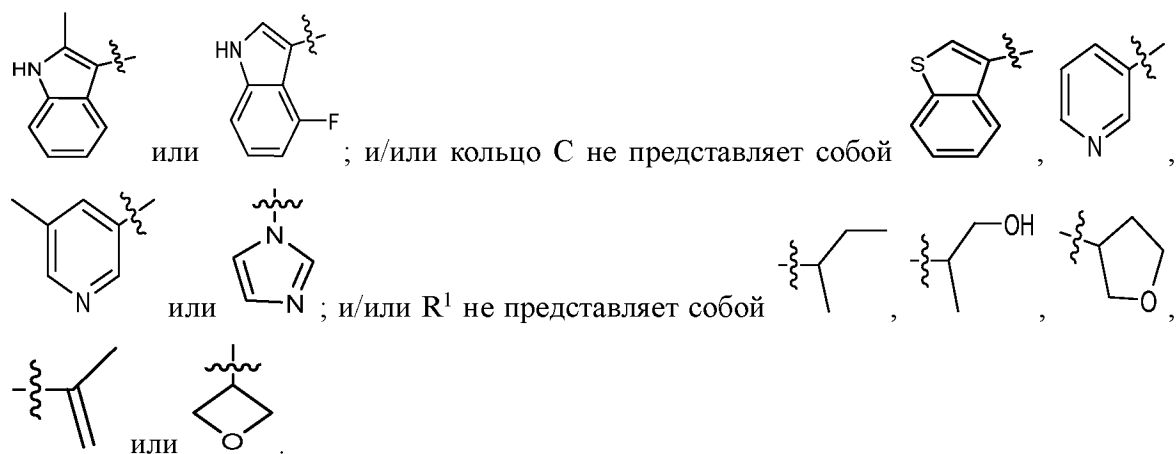
ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 12-15-членное частично ненасыщенное или ароматическое трициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо С представляет собой фенил, 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

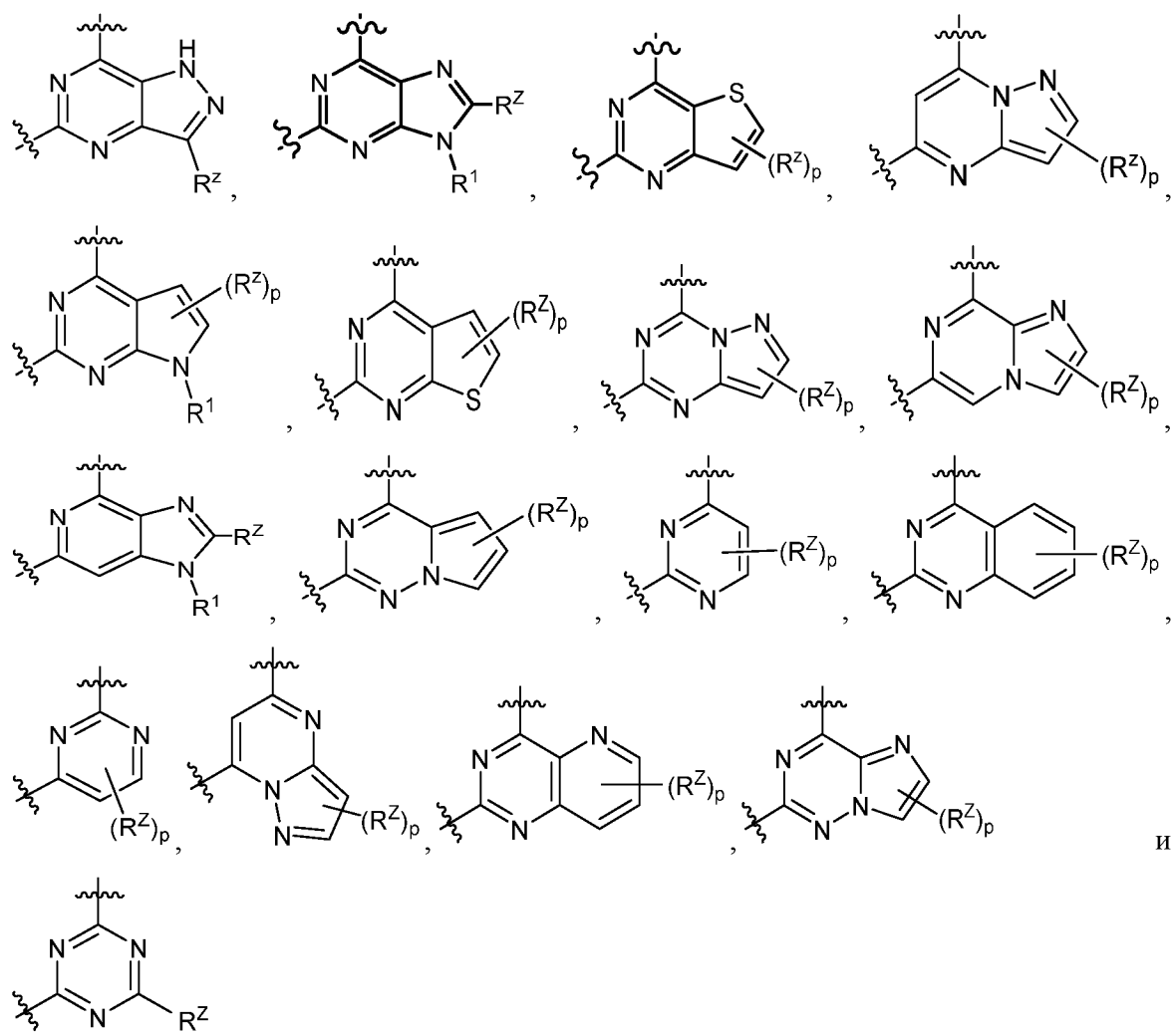
L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L^1 необязательно замещена посредством $-C\equiv$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-S$; и $-C\equiv$ представляет собой 3-8 членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бивалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое бициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0009] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, при условии, что когда кольцо А представляет собой



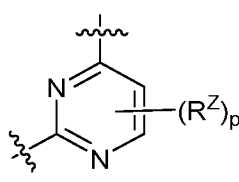


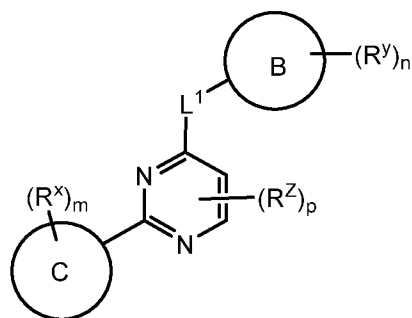
[0010] Как в целом определено выше, кольцо А выбрано из:



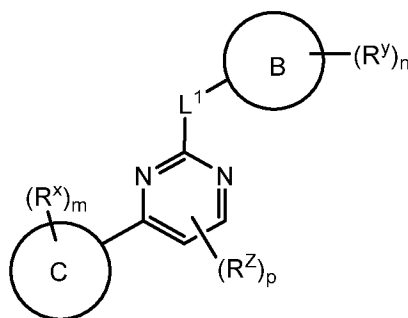
[0011] Средний специалист в данной области техники с легкостью поймет и сочтет

очевидным существование нескольких ориентаций кольца А. Например, и для целей

ясности, когда выбрано, что кольцо А представляет собой , варианты его реализации могут быть изображены с кольцом А, ориентированным в формуле I как



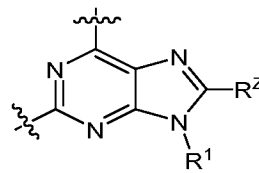
или как

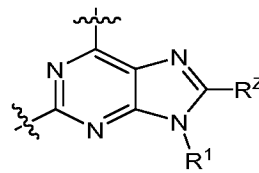


. Соответственно,

обе такие ориентации предусмотрены настоящим изобретением.

[0012] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I, при условии, что L^1 не является $-NHCH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I, при



условию, что если кольцо А представляет собой , L^1 не является $NHCH_2CH_2-$.

2. Соединения и определения:

[0013] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные выше, и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем описании. В контексте настоящего описания следует использовать следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в источниках “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th

Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0014] Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в контексте настоящего описания означает прямую (то есть неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород, или бициклический углеводород, которые являются полностью насыщенными или содержат одну или более единиц ненасыщенности, но не являются ароматическими (также обозначаемые в настоящем описании как «карбоцикл», «карбоалифатический» или «циклоалкил»), которые имеют одну точку присоединения к остальной молекуле. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C_3 - C_6 углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но является ароматическим, и который имеет единственную точку присоединения к остальной молекуле. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейный или разветвленный, замещенный или незамещенный алкил, алкенил, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0015] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0016] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе, которая является замещенной одним или более атомами галогена.

[0017] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора

или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого атома азота основания или замещаемого атома азота гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0018] Термин «ненасыщенный» в контексте настоящего описания означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

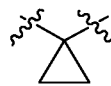
[0019] В контексте настоящего описания термин «бивалентная C₁₋₈ (или C₁₋₆) насыщенная или ненасыщенная, неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь», относится к бивалентной алкиленовой, алкениленой и алкиниленовой цепям, которые являются неразветвленными или разветвленными, как определено в настоящем описании.

[0020] Термин «алкилен» относится к бивалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, то есть $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменен заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0021] Термин «алкенилен» относится к бивалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, и в этой группе один или более атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

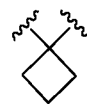
[0022] В контексте настоящего описания термин «циклопропиленил» относится к

бивалентной циклопропильной группе следующей структуры:

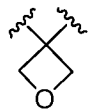


[0023] В контексте настоящего описания термин «циклобутиленил» относится к

бивалентной циклобутильной группе следующей структуры:



[0024] В контексте настоящего описания термин «оксетанил» относится к бивалентной



оксетанильной группе следующей структуры:

[0025] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0026] Термин «арил», используемый отдельно или в качестве части большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле» относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общем от пяти до четырнадцати членов колец, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо».

[0027] Термин «арил» отдельно или в качестве части большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле» относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общем от пяти до 10 членов колец, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов. Термин «арил» может быть использован взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая содержит, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина «арил», используемого в настоящем описании, входит группа, в которой ароматическое кольцо гибридизовано с одним или более неароматическими кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное.

[0028] Термины «гетероарил» и «гетероар—», используемые отдельно или в качестве части большего фрагмента, например «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов, и содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической матрице, а также содержащим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и

птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые в настоящем описании, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо гибризовно с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где указанный радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероарил» может быть использован взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», и любой из указанных терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем указанные алкильные и гетероарильные части независимо являются необязательно замещенными.

[0029] В контексте настоящего описания термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильным 5–7-членному моноциклическому или 7–10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ⁺NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле).

[0030] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода с получением в результате стабильной структуры, и любые атомы кольца могут быть необязательно замещены. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил пирролидинил, пиперидинил, пирролинил,

тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, охазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются в настоящем описании взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо гибридизовано с одним или более арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, при этом радикал или место присоединения находится на гетероциклильном кольце. Гетероциклильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем указанные алкильные и гетероциклильные части независимо являются необязательно замещенными.

[0031] В контексте настоящего описания термин “частично ненасыщенный” относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Предполагается, что термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, имеющие несколько мест ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в настоящем описании.

[0032] Как описано в настоящем описании, соединения согласно настоящему изобретению может содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом термин «замещенный», предваряемый или не предваряемый термином «необязательно», означает, что один или более водородов определяемого фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем в одном положении в любой указанной структуре может иметь место замещение более чем одним заместителем, выбранным из конкретизированной группы, указанные заместители могут быть либо одинаковыми, либо различными в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно являются такими, в результате которых получаются стабильные или возможные с химической точки зрения соединения. Термин «стабильный» в контексте настоящего описания относится к соединениям, которые по существу не изменяются под действием условий, обеспечивающих их получение, определение и, в некоторых вариантах реализации, их

выделение, очистку и применение для одной или более целей, раскрытых в настоящем описании.

[0033] Подходящие моновалентные заместители при замещаемом атоме углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен R° ; $-CH=CHPh$, который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$ или $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R° совместно с находящимся между атомом (-ами) между ними образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещенным, как определено ниже.

[0034] Подходящие моновалентные заместители при R° (или кольцо, образованном двумя независимыми R° совместно с находящимися между ними атомами), независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}$

${}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ или $-\text{SSR}^\bullet$, где каждый $\text{R}^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенами, и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R° включают $=\text{O}$ и $=\text{S}$.

[0035] Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода «необязательно замещенной» группы включают следующие: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ или $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$, где R^* каждый раз независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связываются с соседними замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$, где R^* каждый раз независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0036] Подходящие заместители при алифатической группе R^* включают галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый $\text{R}^\bullet$ незамещен или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенов, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0037] Подходящие заместители при замещаемом атоме азота «необязательно замещенной» группы включают $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый $\text{R}^\dagger$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая

может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых $\text{R}^\dagger$ совместно с находящимся между ними атомом (-ами) образуют незамещенное 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0038] Подходящие заместители при алифатической группе $\text{R}^\dagger$ независимо представляют собой галоген, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген}\text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый $\text{R}^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенов, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0039] В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и являются адекватными с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, и указанная публикация включена в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорную кислоту, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически

приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогоптонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталенсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, p-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и тому подобное.

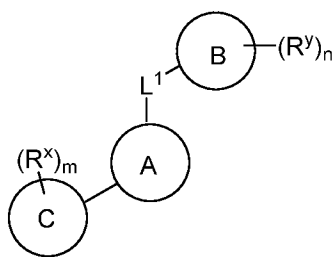
[0040] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Отдельные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это приемлемо, соли, образованные нетоксичным аммонием, четвертичным аммонием и аминными катионами, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, (низший алкил)сульфонат и арилсульфонат.

[0041] Если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем описании, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы таких структур; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры по двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят единственные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные смеси и смеси геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению находятся в рамках объема настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем описании, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например,

соединения, имеющие представленные структуры, включающие замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, находятся в рамках настоящего изобретения. Такие соединения являются подходящими для применения, например, в качестве инструментов для анализа, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением.

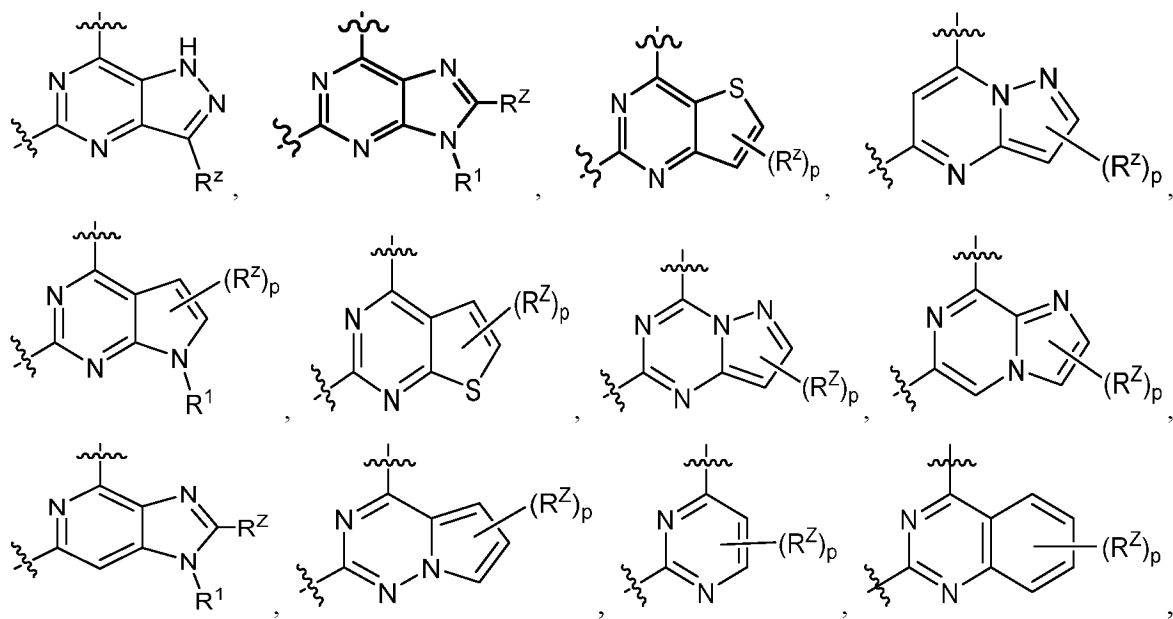
3. Описание иллюстративных вариантов реализации:

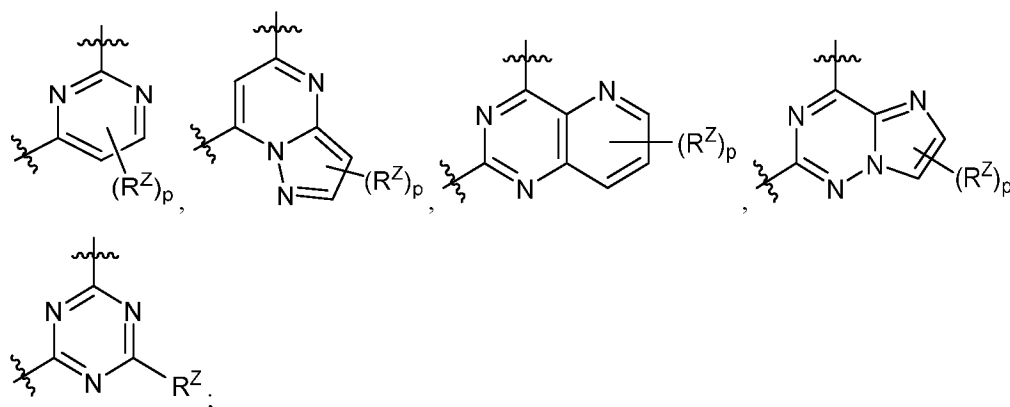
[0042] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы АНР. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формулы I:



или их фармацевтически приемлемую соль, где:

кольцо A выбрано из:





и

каждый p независимо равен 0, 1 или 2 в зависимости от валентности;

каждый R^1 независимо выбран из R , $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или два R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома в дополнение к указанному атому азота, независимо выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый из R^x , R^y и R^z независимо выбран из R , галогена, циано, нитро, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$, или

два R^z при соседних атомах углерода объединены с находящимися между ними атомами с образованием 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного

или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$; или

два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$;

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5;

кольцо В отсутствует или представляет собой 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо; фенил, 7-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или нетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 12-15-членное частично ненасыщенное или ароматическое трициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

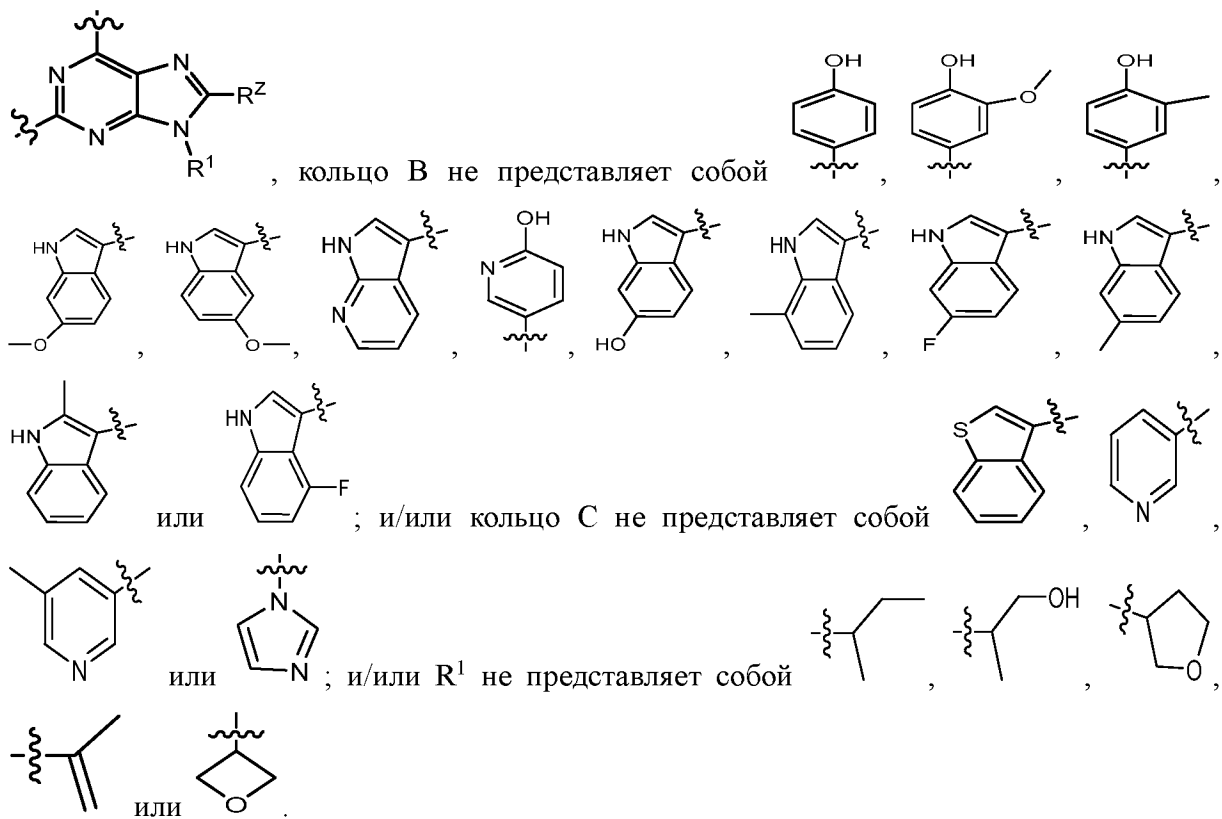
кольцо С представляет собой фенил, 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L^1 необязательно замещена посредством $-C_1-$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-S$; и

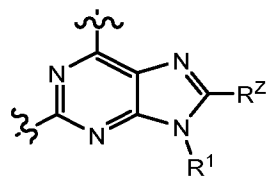
$-C_1-$ представляет собой 3-8 членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бивалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое бициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0043] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено

соединение формулы **I**, при условии, что когда кольцо А представляет собой

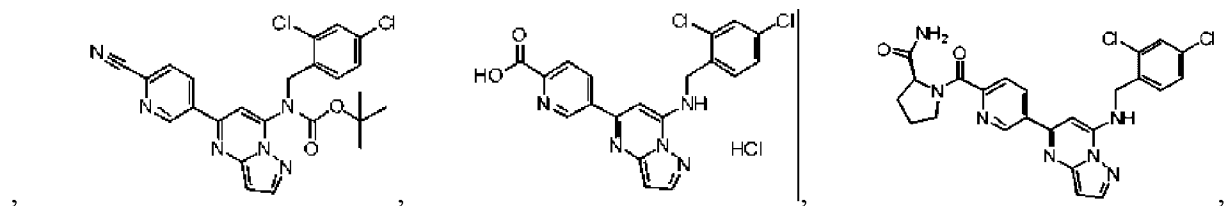


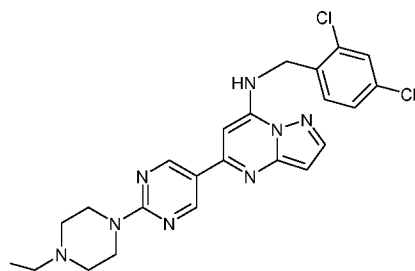
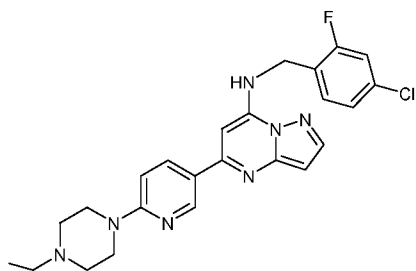
[0044] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, при условии, что L¹ не является –NHCH₂CH₂–. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, при



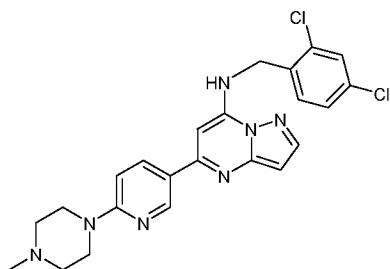
NHCH₂CH₂–.

[0045] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**, при условии, что указанное соединение отличается от

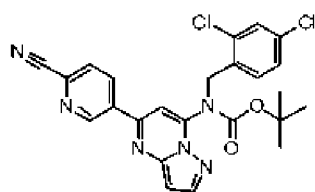




или

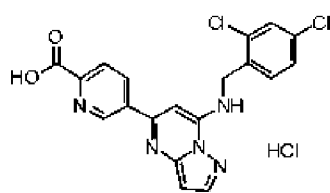


. В некоторых вариантах реализации предложенное



соединение не представляет собой

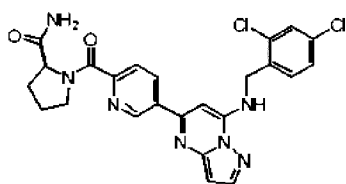
. В некоторых вариантах



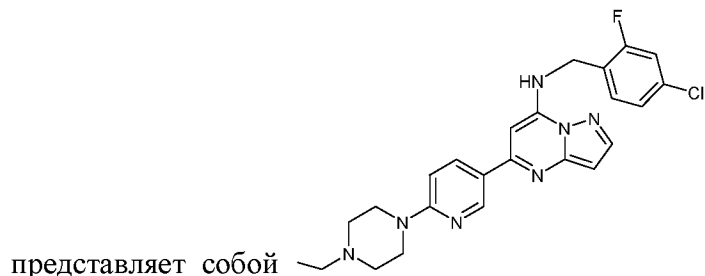
реализации предложенное соединение не представляет собой

. В

некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой

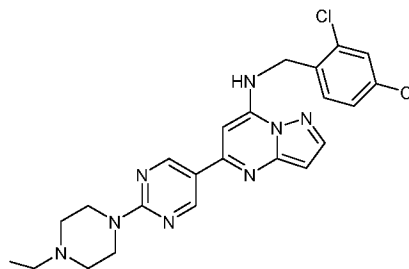


. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не

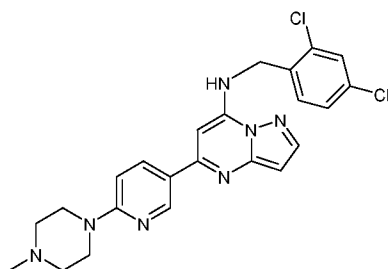


представляет собой

. В некоторых вариантах реализации



предложенное соединение не представляет собой . В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой



[0046] Как в целом определено выше, R^1 представляет собой R, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой R. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0047] Как в целом определено выше, каждый R^x независимо представляет собой R, галоген, циано, нитро, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$ или два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$. В некоторых вариантах реализации каждый R^x представляет собой одно и то же. В некоторых вариантах реализации каждый R^x отличается. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой водород. В

некоторых вариантах реализации R^x представляет собой R. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой нитро. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой -OR. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой -SR. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-N(R)C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-OC(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-N(R)SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-CO(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-S(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой $-SO_2R$. В некоторых вариантах реализации два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации R^x представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^x выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0048] Как в целом определено выше, каждый R^y независимо представляет собой R, галоген, циано, нитро, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$, или два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$. В некоторых вариантах реализации каждый R^y отличается. В некоторых вариантах реализации каждый R^y отличается. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой R. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой циано. В некоторых

вариантах реализации R^y представляет собой нитро. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-SR$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-N(R)C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-OC(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-N(R)SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-CO(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-S(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой $-SO_2R$. В некоторых вариантах реализации два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации R^y представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^y выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0049] Как в целом определено выше, каждый R^z независимо представляет собой R , галоген, циано, нитро, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$; или два R^z при соседних атомах углерода объединены с находящимися между ними атомами с образованием 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой R . В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой нитро. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-SR$. В некоторых вариантах

реализации R^Z представляет собой $-N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-N(R)C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-OC(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-N(R)SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-CO(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-S(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой $-SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации R^Z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации два R^Z при соседних атомах углерода объединены с находящимися между ними атомами с образованием 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^Z выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0050] Как в целом определено выше, r равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации r равен 0. В некоторых вариантах реализации r равен 1. В некоторых вариантах реализации r равен 2. В некоторых вариантах реализации r выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0051] Как в целом определено выше, n равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации n равен 4. В некоторых вариантах реализации n равен 5. В некоторых вариантах реализации n выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0052] Как в целом определено выше, m равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах

реализации m равен 5. В некоторых вариантах реализации m выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0053] Как в целом определено выше, кольцо В отсутствует или представляет собой 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо; фенил, 7-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 12-15-членное частично ненасыщенное или ароматическое трициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; В некоторых вариантах реализации кольцо В отсутствует. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой 7-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой 12-15-членное частично ненасыщенное или ароматическое трициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил или птеридинил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, тетрагидрохинолинил,

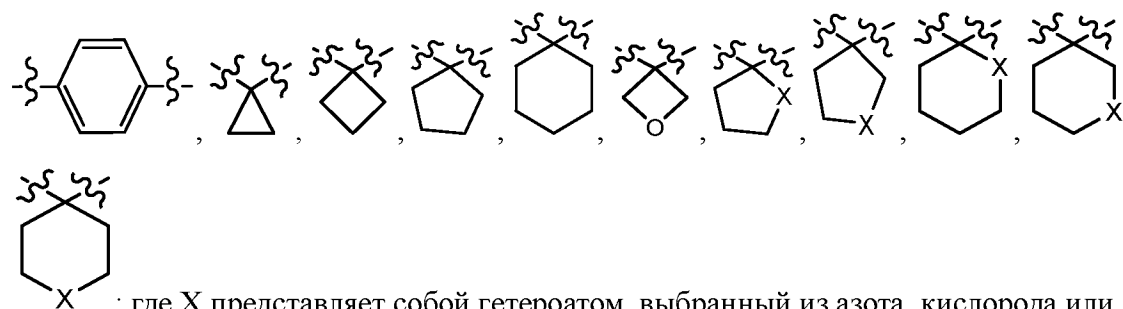
тетрагидроизохинолинил или пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4H)-он. В некоторых вариантах реализации кольцо В выбрано из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0054] Как в целом определено выше, кольцо С представляет собой фенил, 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил или птеридинил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4H-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил или пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4H)-он. В некоторых вариантах реализации кольцо С выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0055] Как в целом определено выше, L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L^1 необязательно замещена посредством $-C\equiv$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-S$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-C\equiv$. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой фенилен,

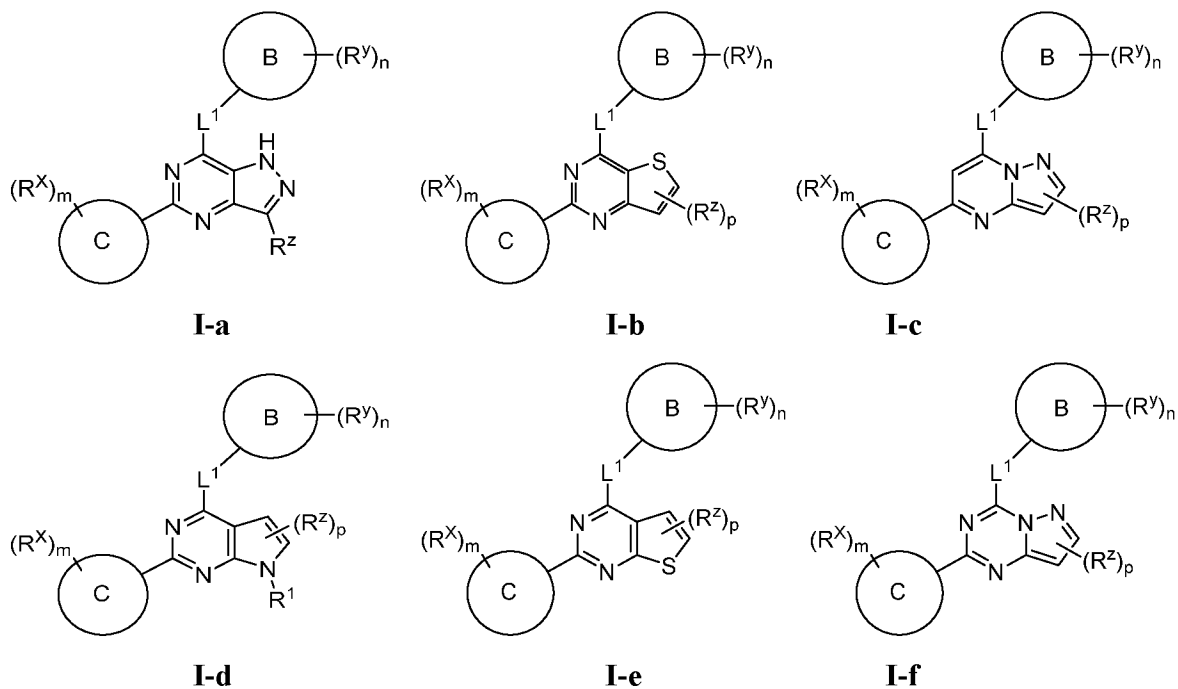
гетероциклилен, гетероарилен, циклопропилен, циклобутилен, цикlopентилен, циклогексилен или оксетанил. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -NR-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-N(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах реализации L^1 выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

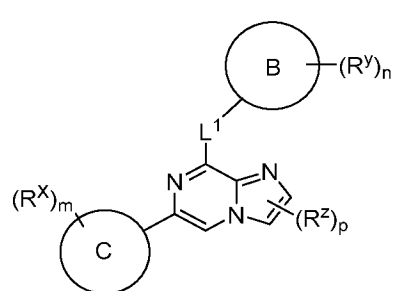
[0056] В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой фенилен, гетероциклилен, гетероарилен, циклопропилен, циклобутилен, цикlopентилен, циклогексилен и оксетанил. В некоторых вариантах реализации -Су- выбран из:



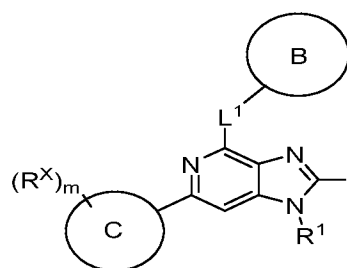
; где X представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации -Су- выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0057] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, **I-j**, **I-k**, **I-l**, **I-m**, **I-n**, **I-o**, **I-p**, **I-q**, **I-r**, **I-s**, **I-t** и **I-u**:

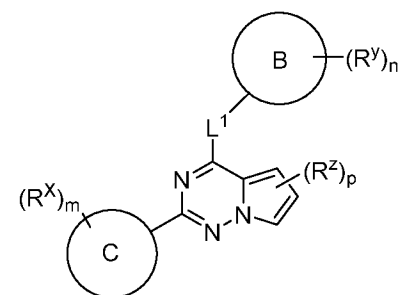




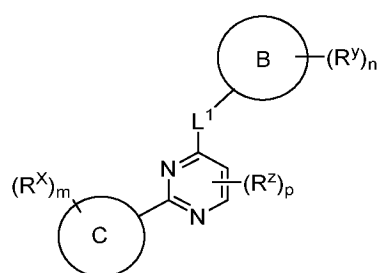
I-g



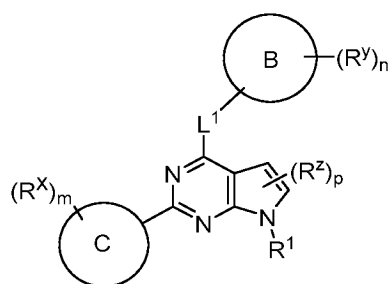
I-h



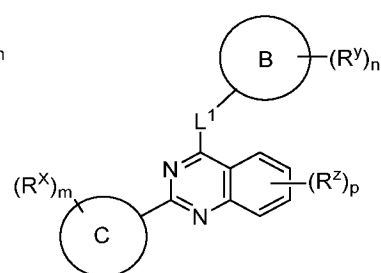
I-i



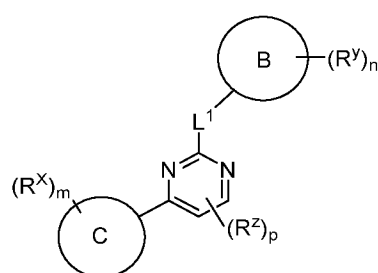
I-j



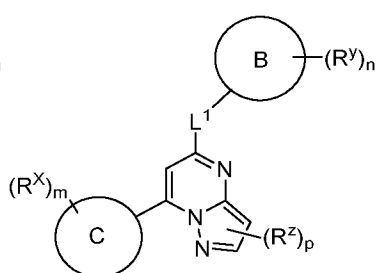
I-k



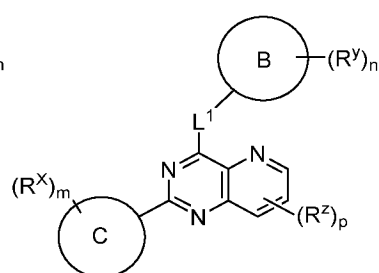
I-l



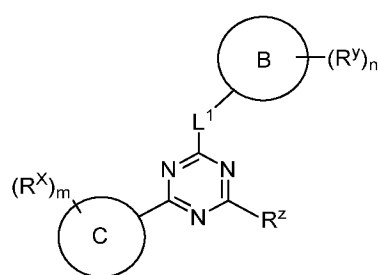
I-m



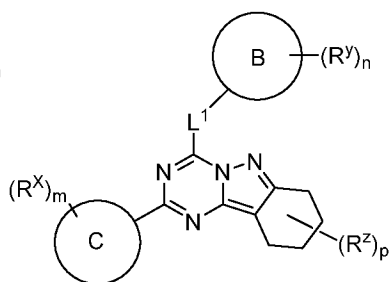
I-n



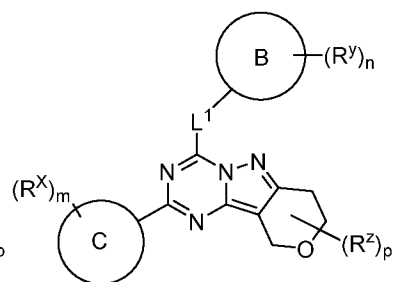
I-o



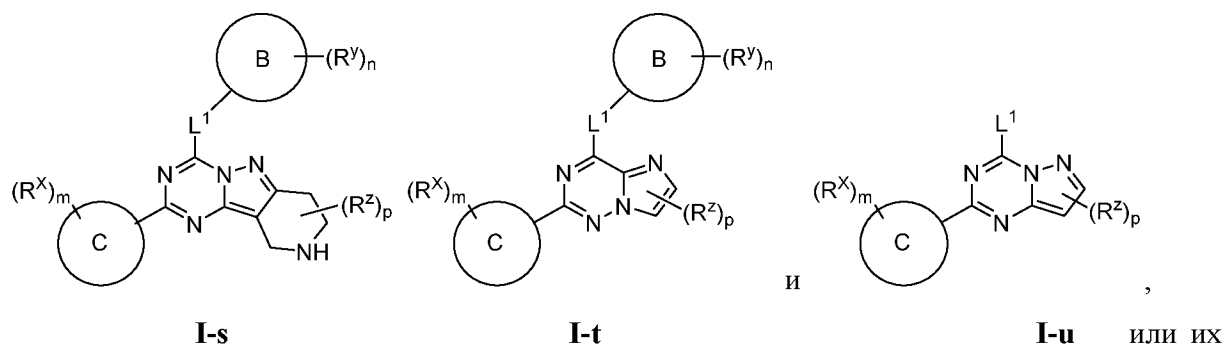
I-p



I-q

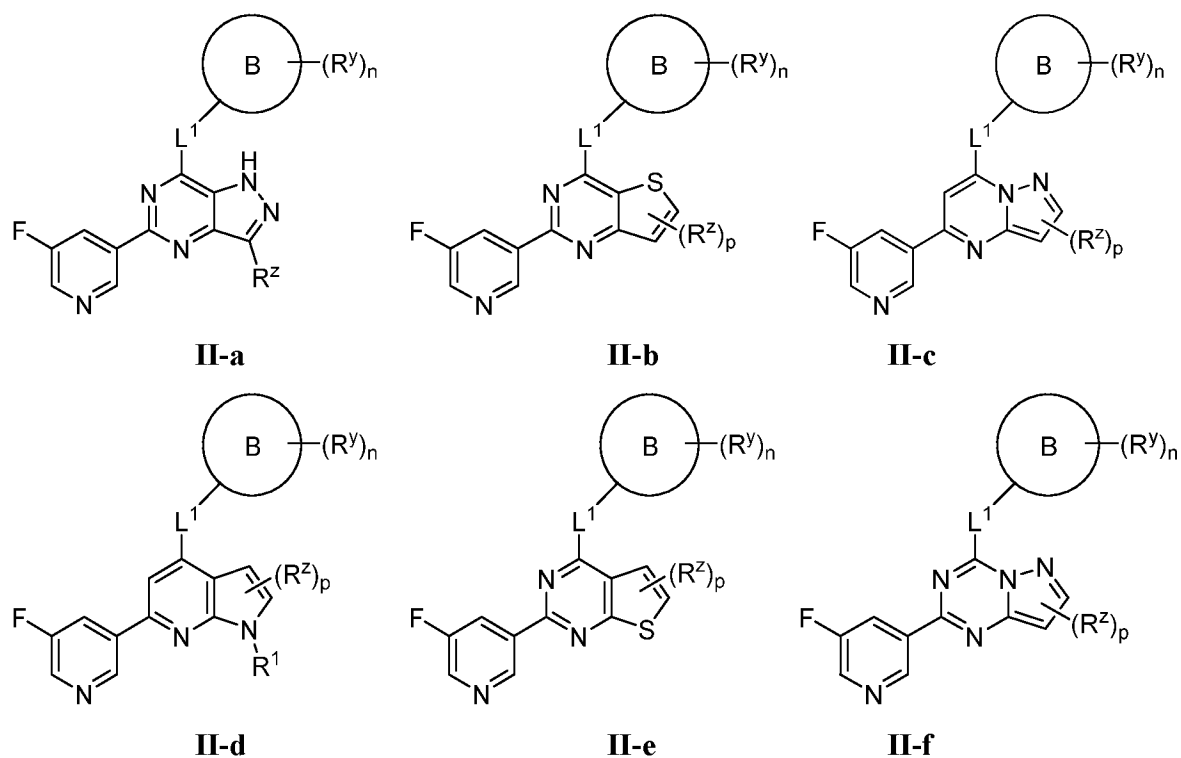


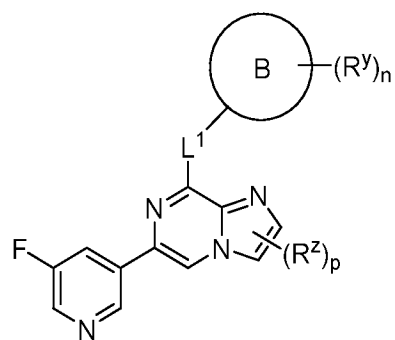
I-r



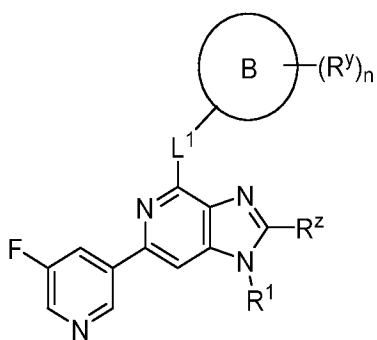
фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы **I** выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

[0058] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, **II-j**, **II-k**, **II-l**, **II-m**, **II-n**, **II-o**, **II-p**, **II-q**, **II-r**, **II-s**, **II-t** и **II-u**:

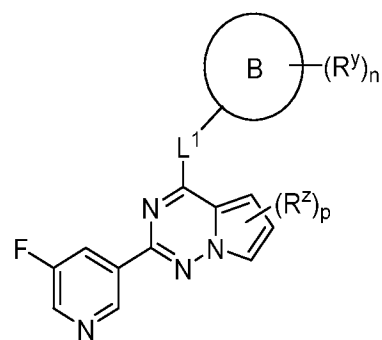




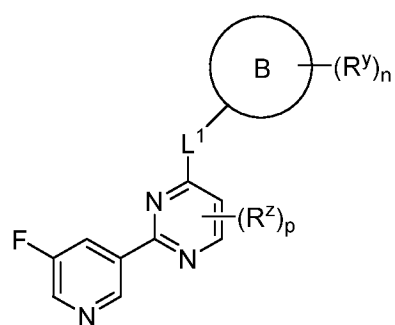
II-g



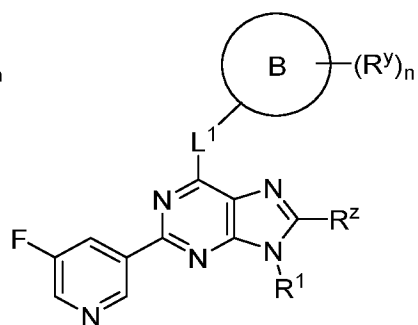
II-h



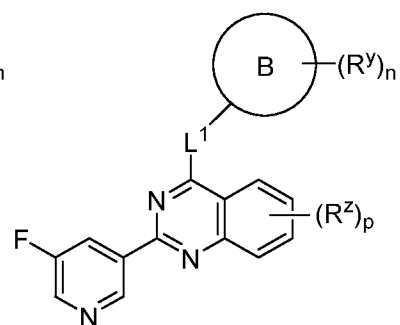
II-i



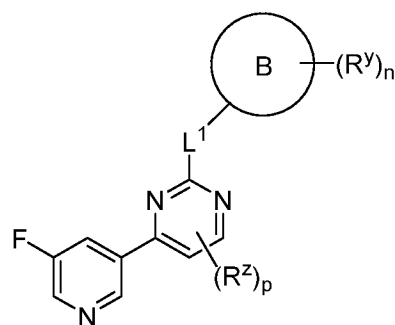
II-j



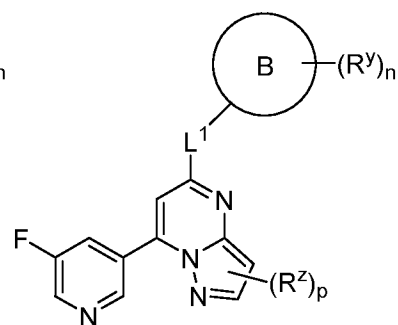
II-k



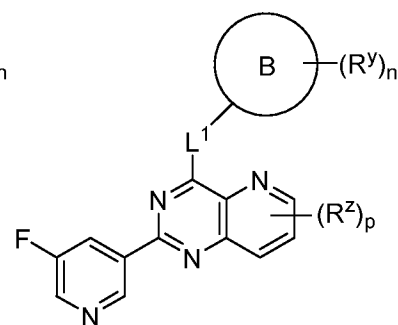
II-l



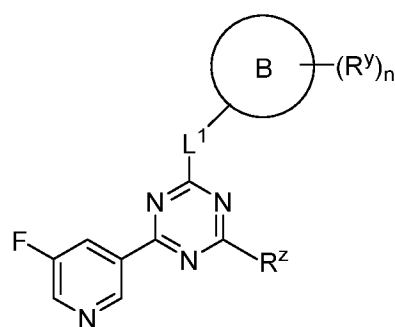
II-m



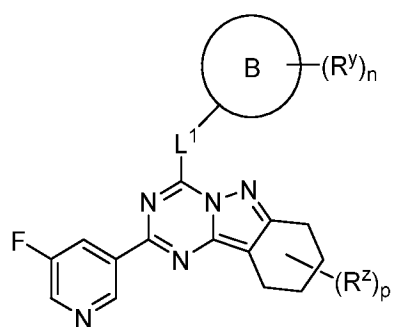
II-n



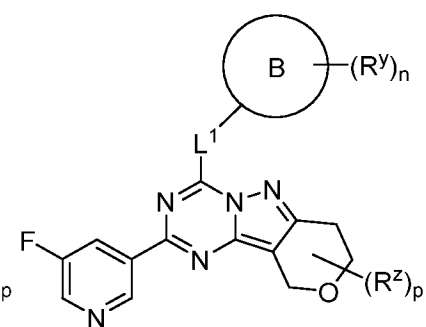
II-o



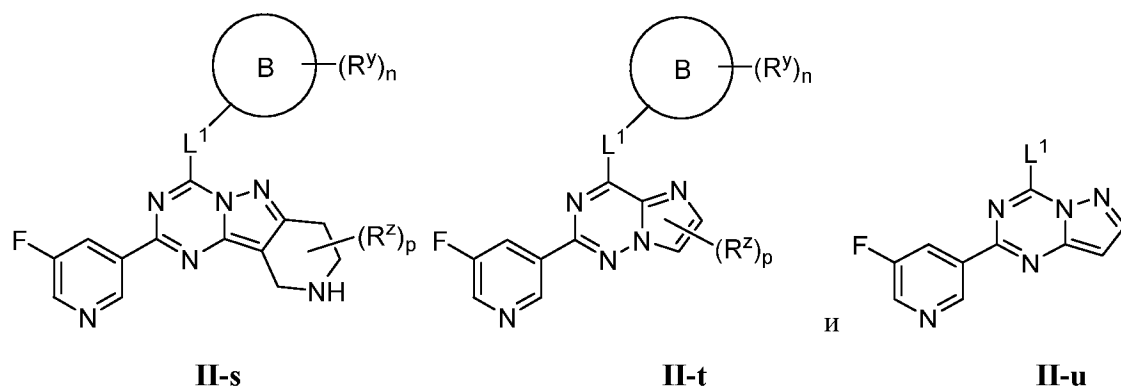
II-p



II-q

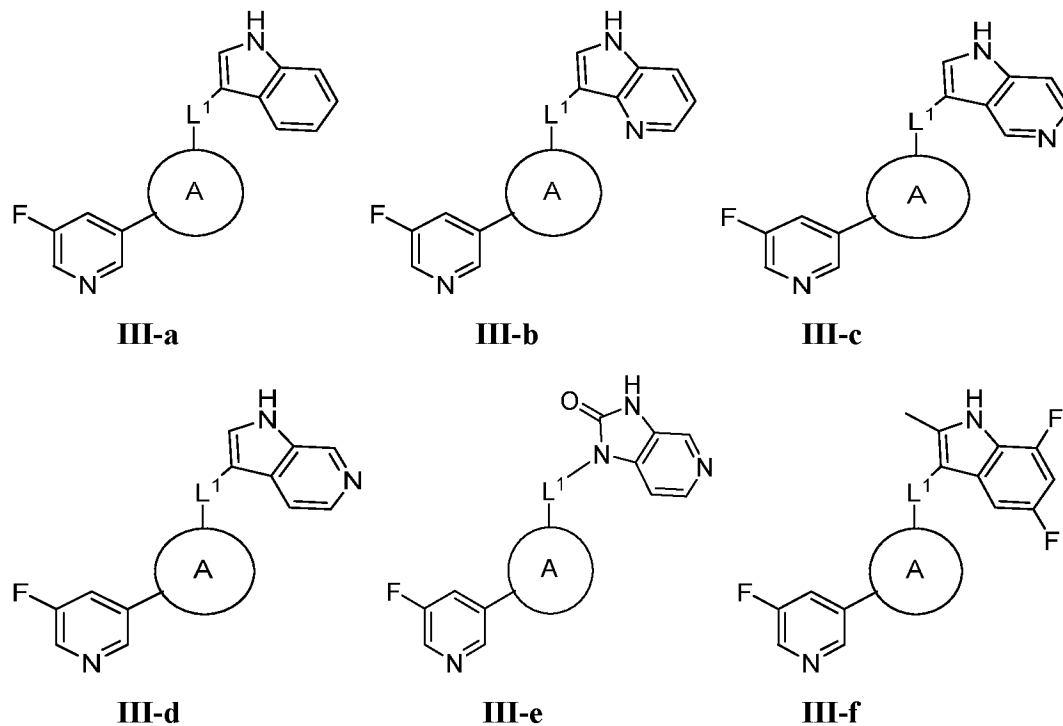


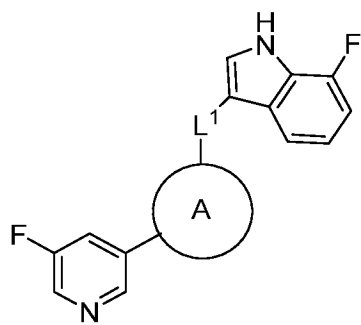
II-r



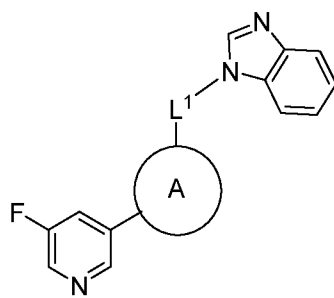
или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы **I** выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

[0059] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i**, **III-j**, **III-k**, **III-l**, **III-m**, **III-n**, **III-o**, **III-p**, **III-q**, **III-r**, **III-s**, **III-t**, **III-u**, **III-v**, **III-w**, **III-x**, **III-y**, **III-z**, **III-aa**, **III-bb**, **III-cc**, **III-dd**, **III-ee**, **III-ff**, **III-gg**, **III-hh**, **III-ii**, **III-jj** и **III-kk**:

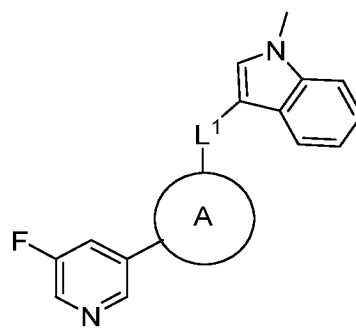




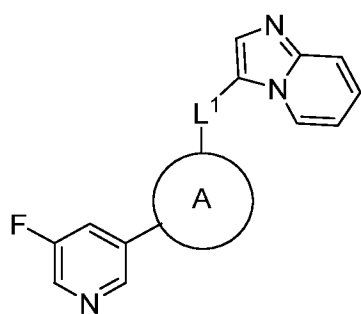
III-g



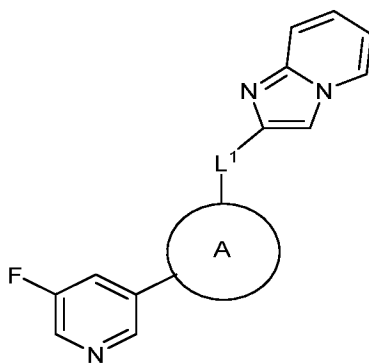
III-h



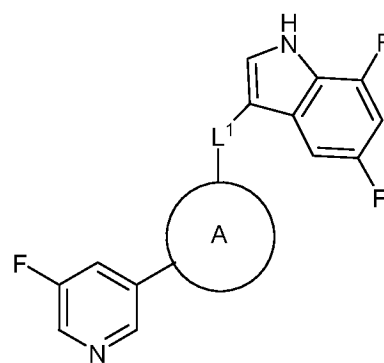
III-i



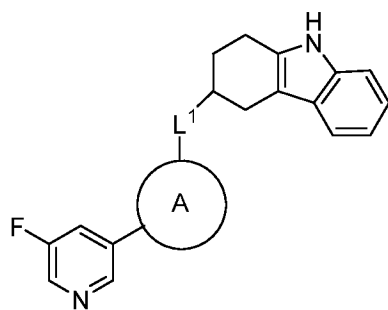
III-j



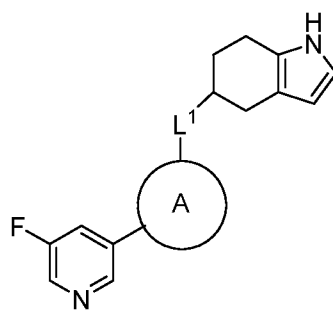
III-k



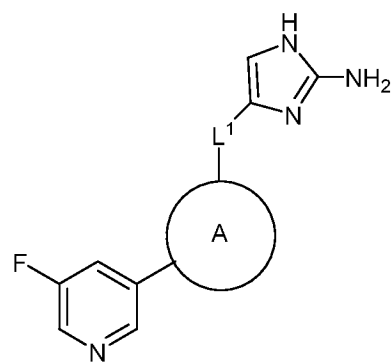
III-l



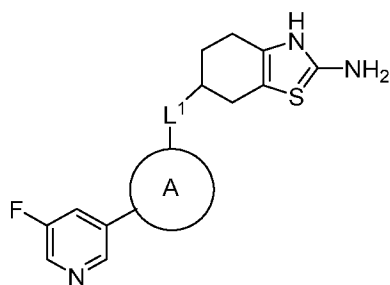
III-m



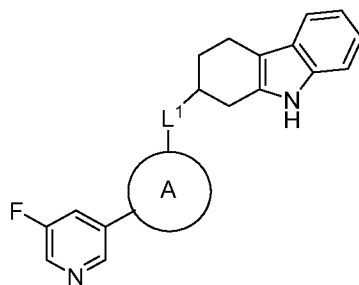
III-n



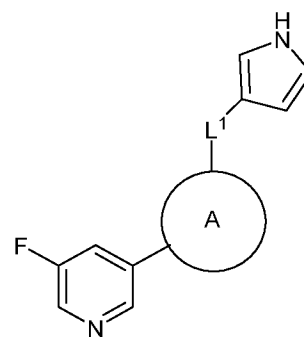
III-o



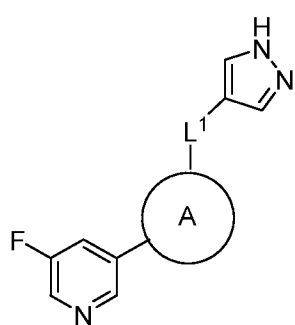
III-p



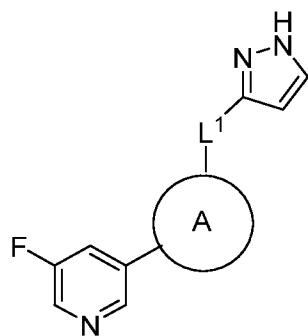
III-q



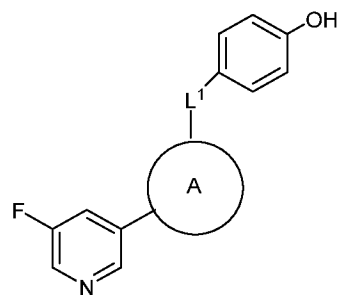
III-r



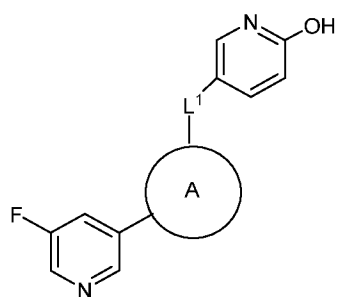
III-s



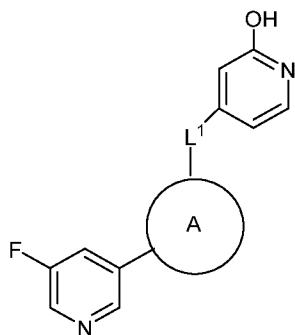
III-t



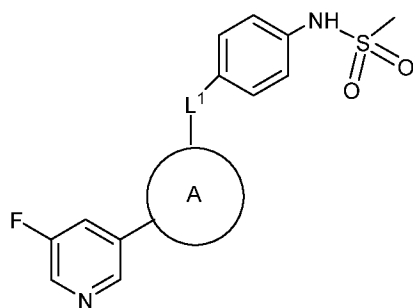
III-u



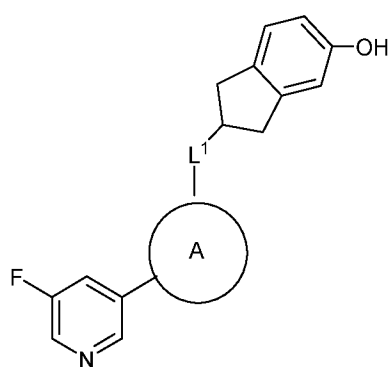
III-v



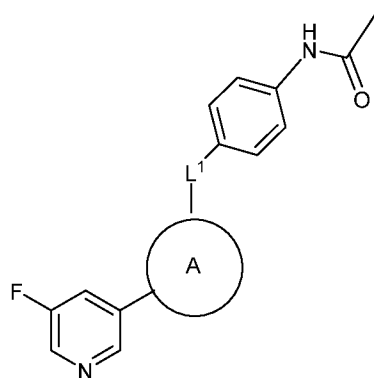
III-w



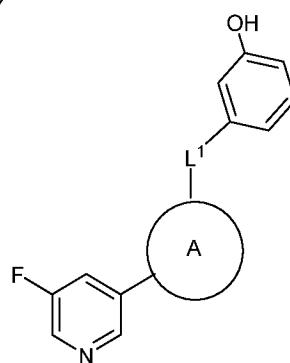
III-x



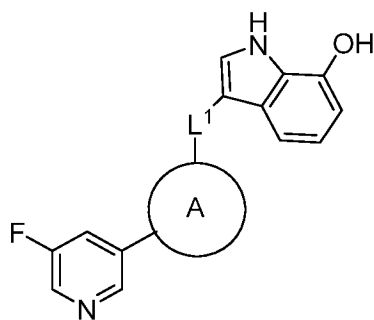
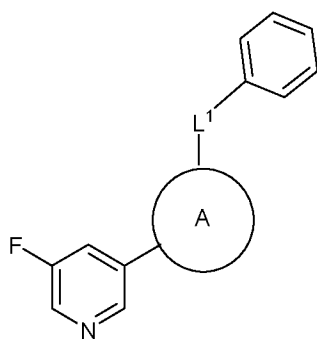
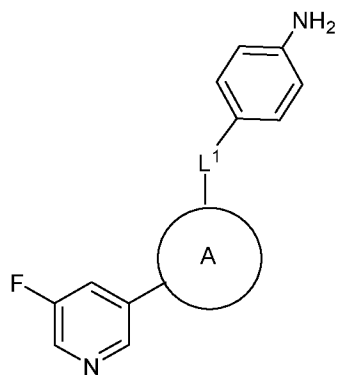
III-y

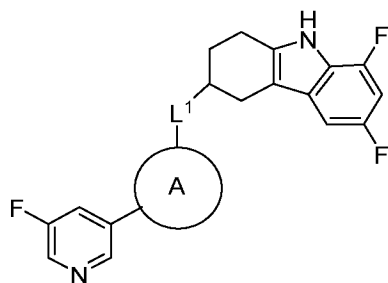
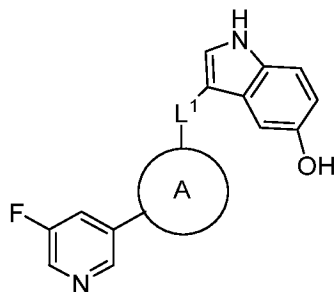
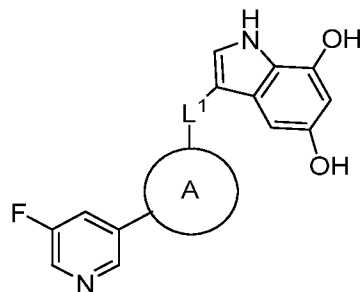
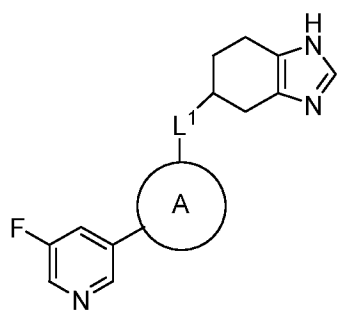
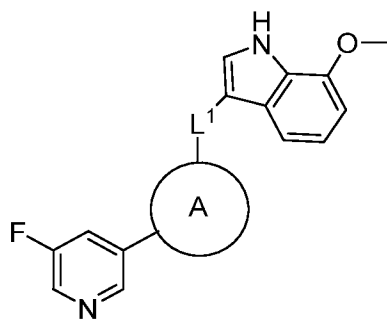
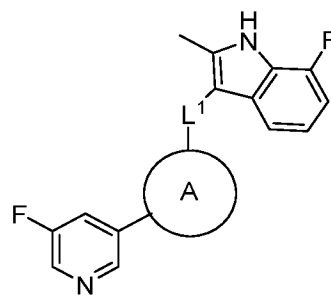
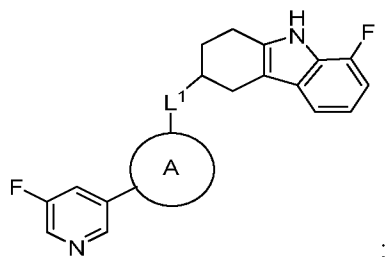


III-z



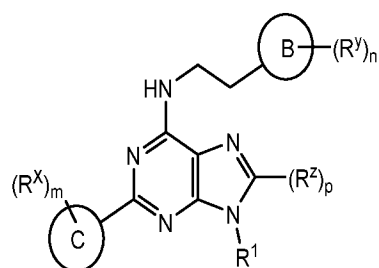
III-aa



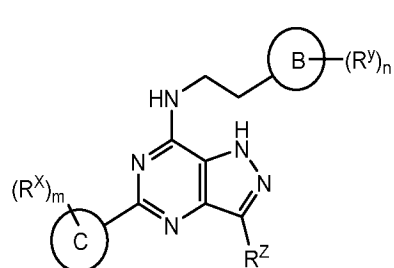
III-bb**III-ee****III-cc****III-ff****III-dd****III-gg****III-hh****III-ii****III-jj****III-kk**

или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы **I** выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

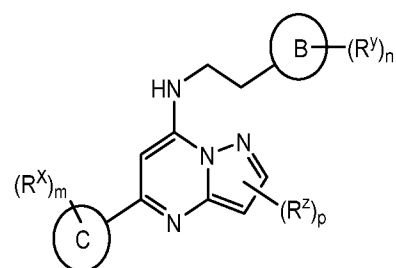
[0060] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i**, **IV-j**, **IV-k**, **IV-l**, **IV-m**, **IV-n**, **IV-o**, **IV-p** и **IV-q**:



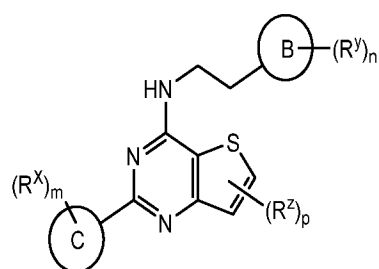
IV-a



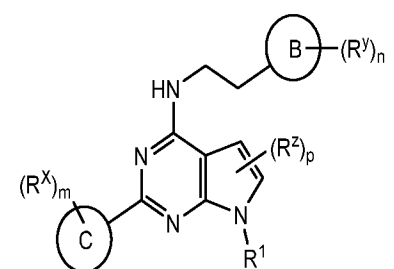
IV-b



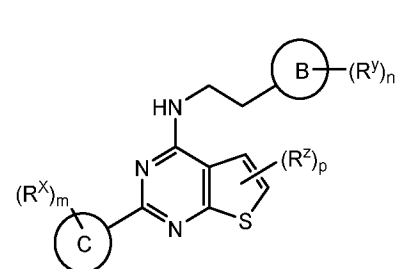
IV-c



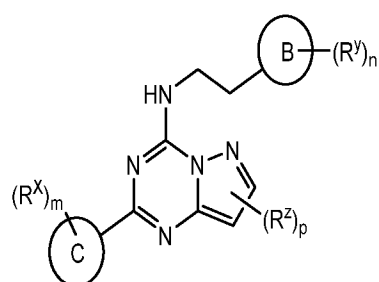
IV-d



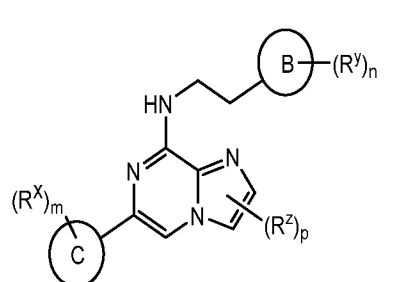
IV-e



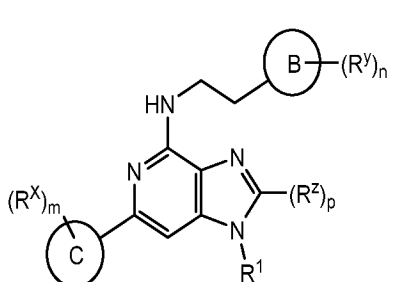
IV-f



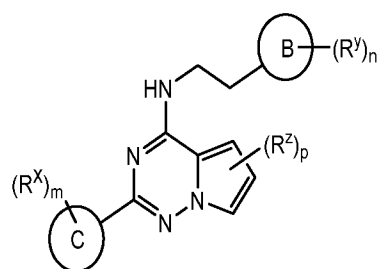
IV-g



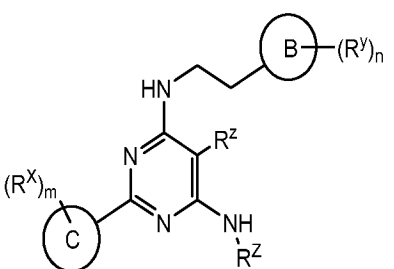
IV-h



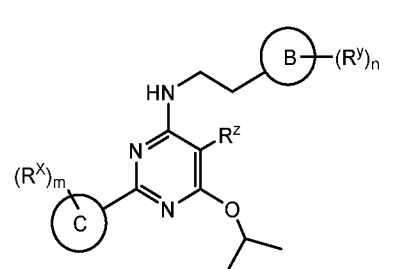
IV-i



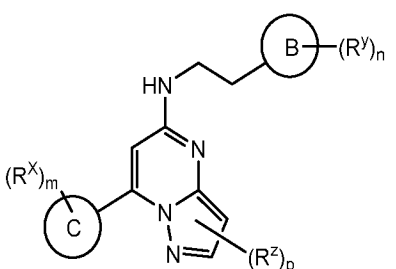
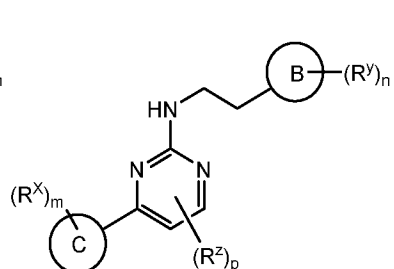
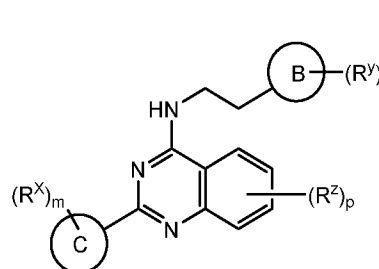
IV-j

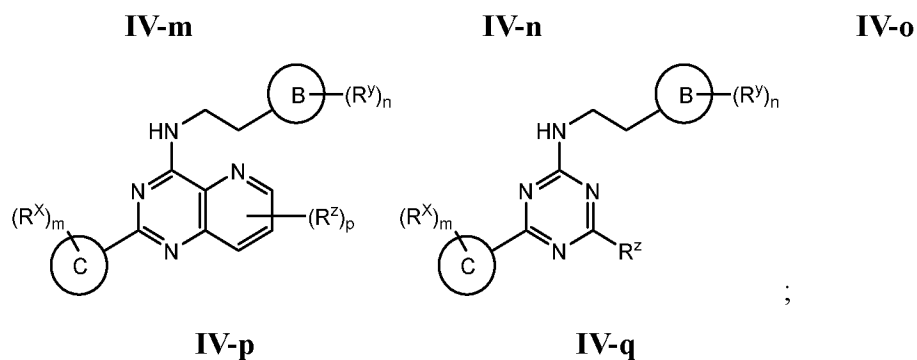


IV-k



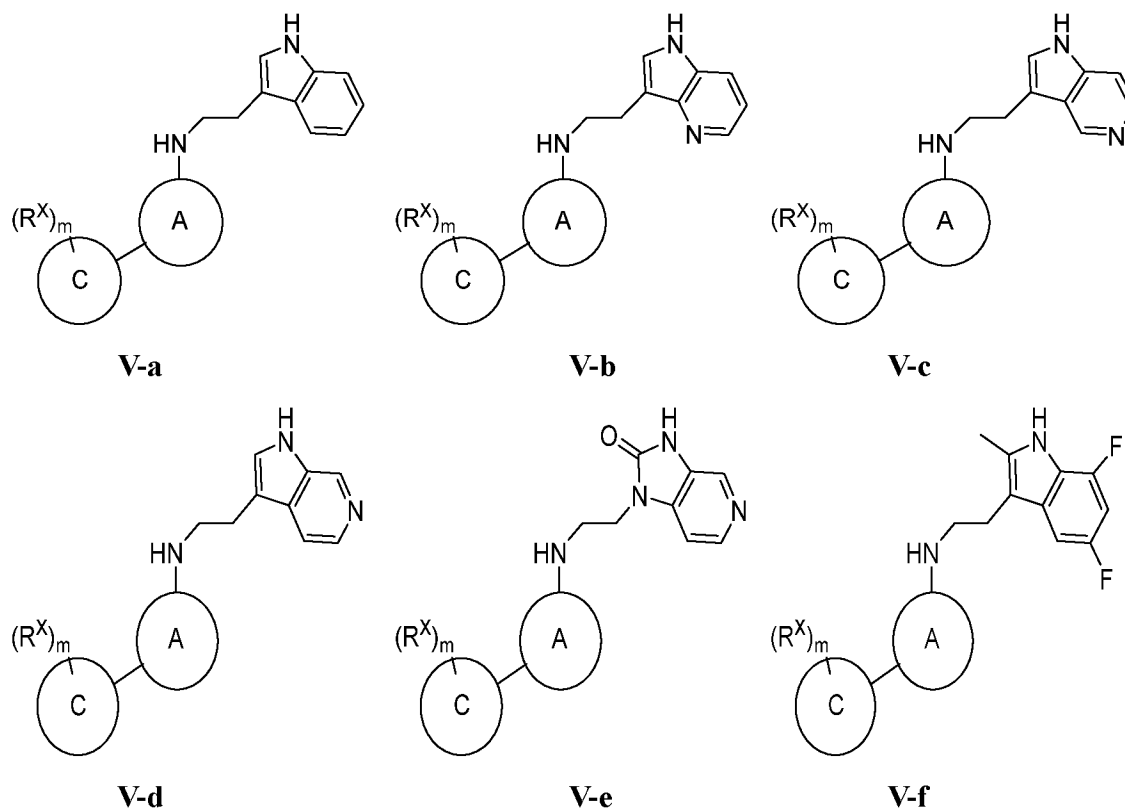
IV-l

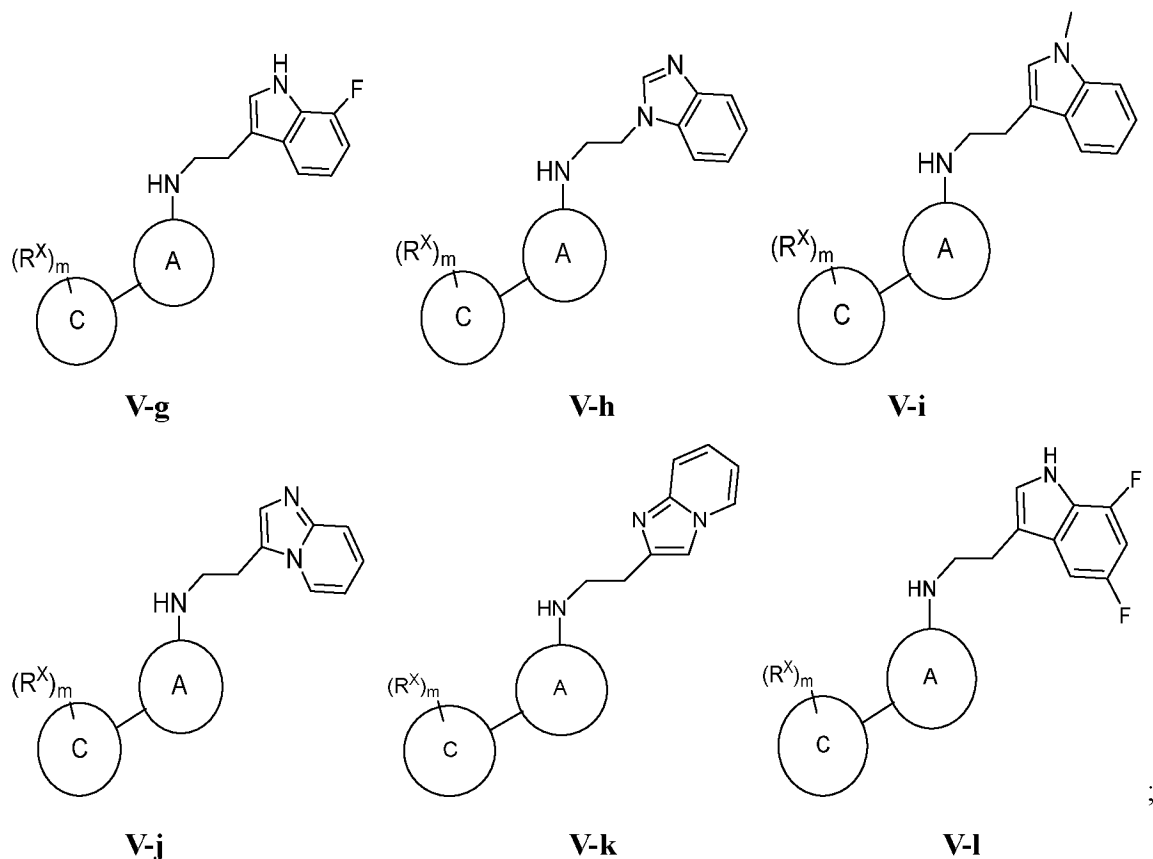




или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы **I** выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

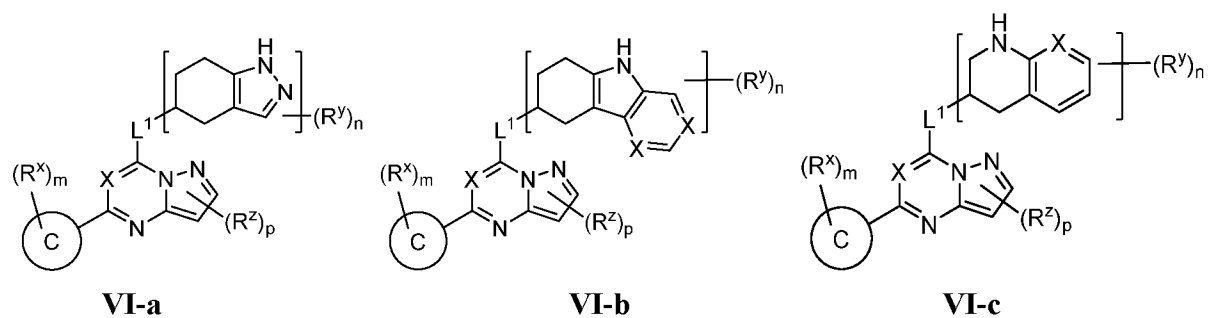
[0061] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, **V-h**, **V-i**, **V-j**, **V-k** и **V-l**:

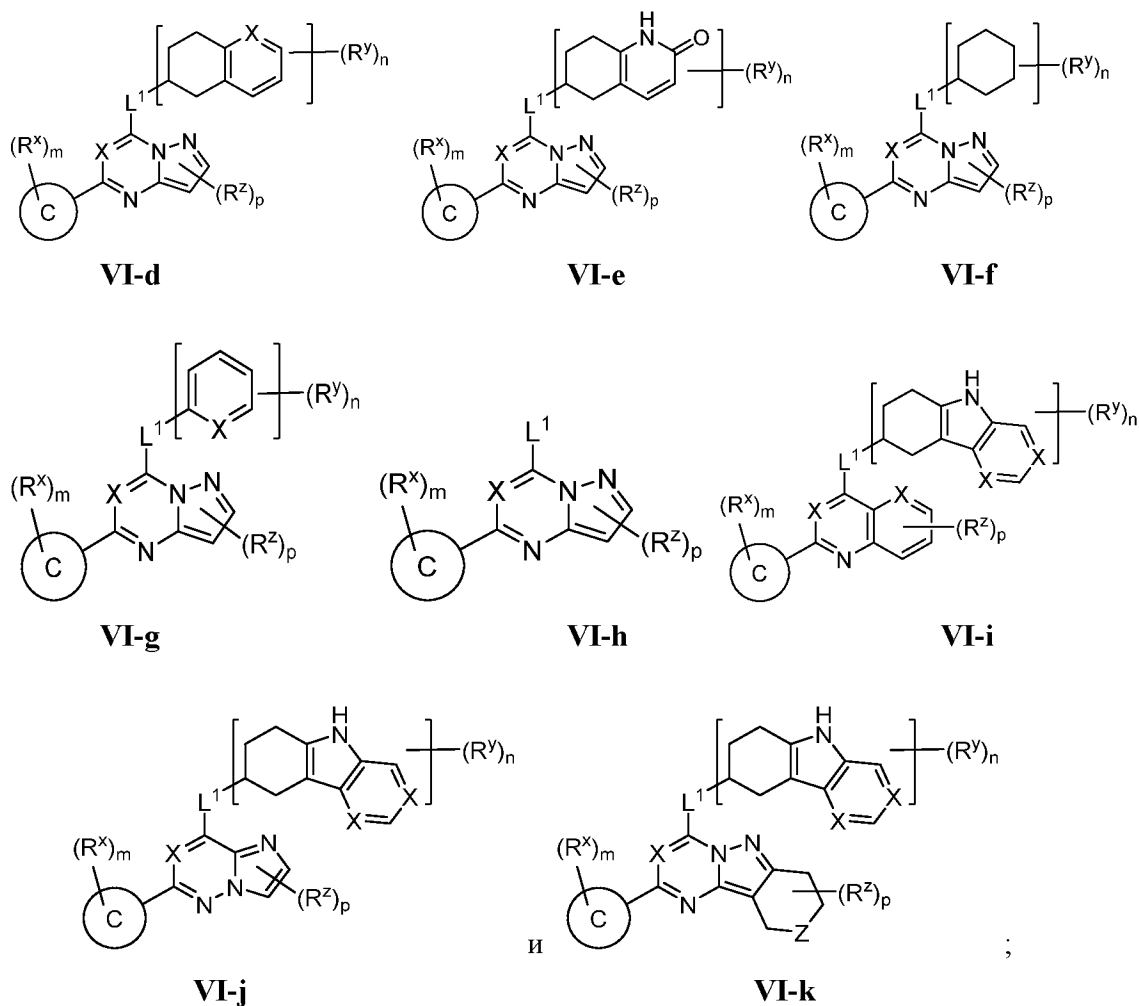




или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы **I** выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

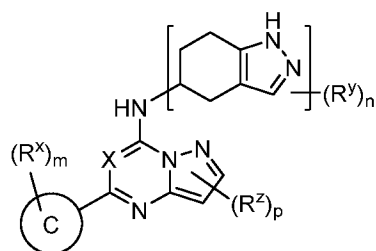
[0062] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, **VI-f**, **VI-g**, **VI-h**, **VI-i**, **VI-j** и **VI-k**:



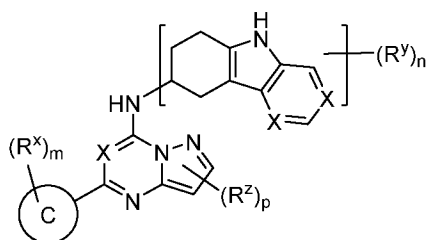


или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы I выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

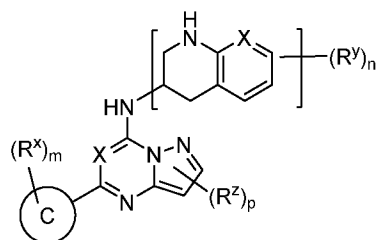
[0063] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул VII-a, VII-b, VII-c, VII-d, VII-e, VII-f, VII-g, VII-h, VII-i и VII-j:



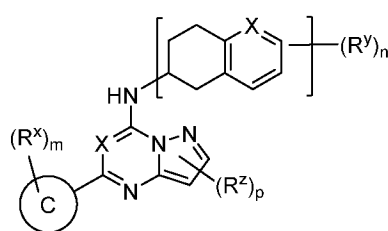
VII-a



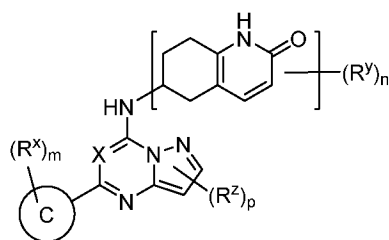
VII-b



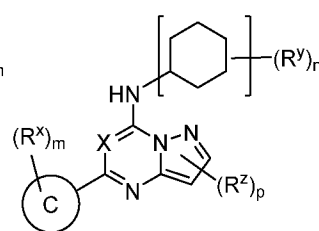
VII-c



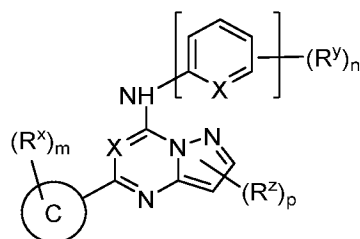
VII-d



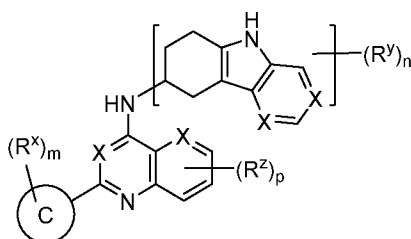
VII-e



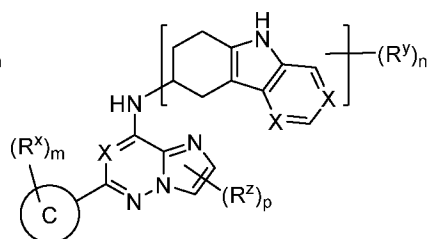
VII-f



VII-g

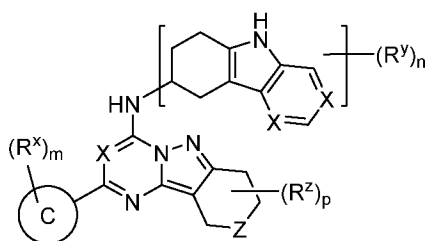


VII-h



VII-i

и

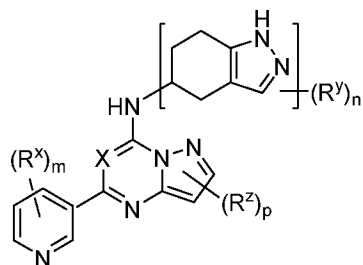


VII-j

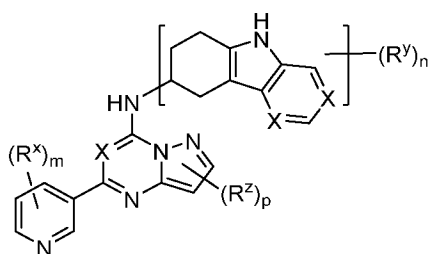
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы I выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

[0064] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено

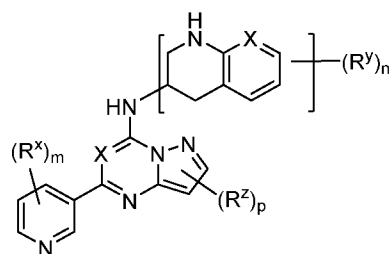
соединение, выбранное из любых соединений формул **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e**, **VIII-f**, **VIII-g**, **VIII-h**, **VIII-i**, **VIII-j**, **VIII-k**, **VIII-l**, **VIII-m**, **VIII-n**, **VIII-o**, **VIII-p**, **VIII-q** и **VIII-r**:



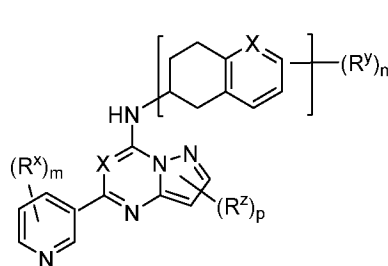
VIII-a



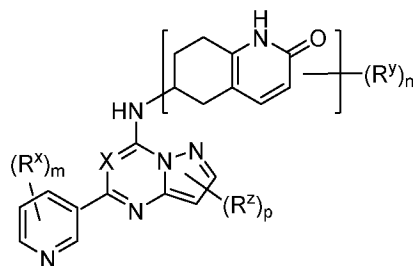
VIII-b



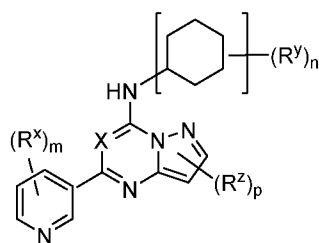
VIII-c



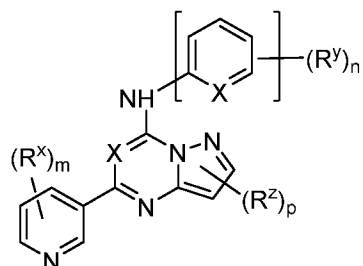
VIII-d



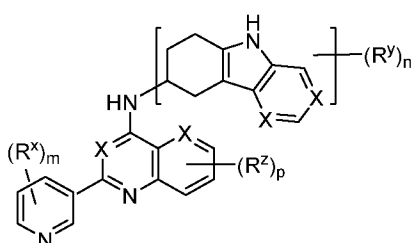
VIII-e



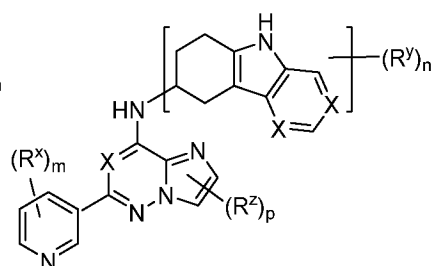
VIII-f



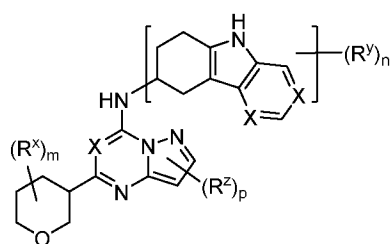
VIII-g



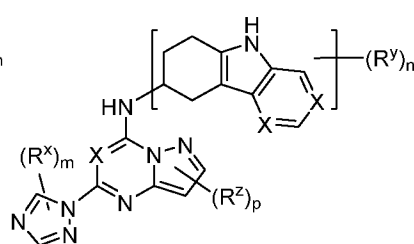
VIII-h



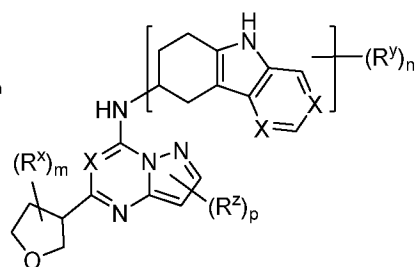
VIII-i



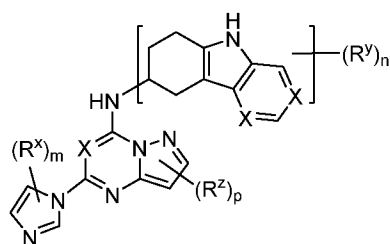
VIII-j



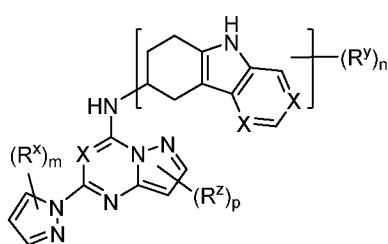
VIII-k



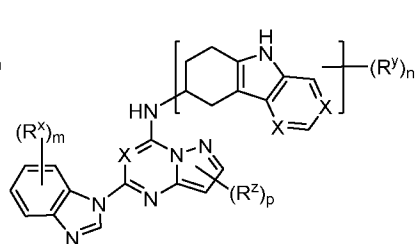
VIII-l



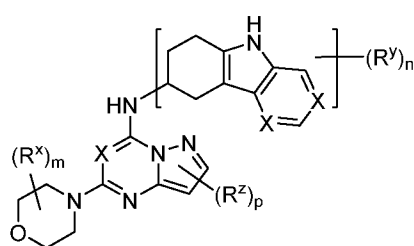
VIII-m



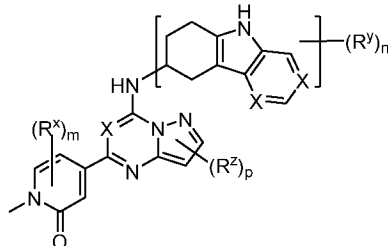
VIII-n



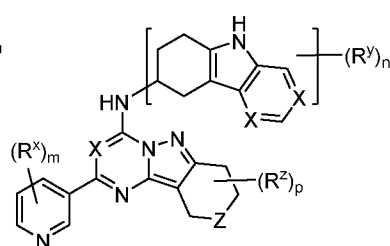
VIII-o



VIII-p



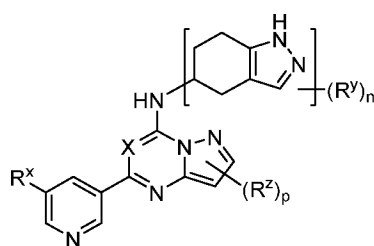
VIII-q



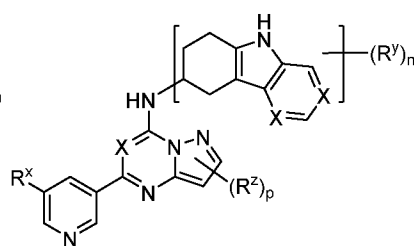
VIII-r

или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы I выше или описано в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

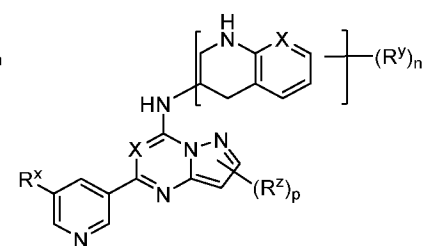
[0065] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f, IX-g, IX-h, IX-i, IX-j, IX-k, IX-l, IX-m, IX-n, IX-o, IX-p, IX-q, IX-r, IX-s и IX-t:



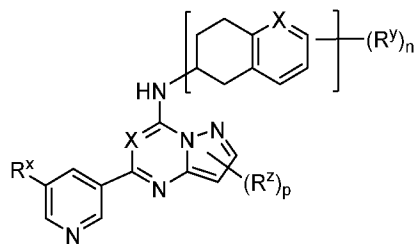
IX-a



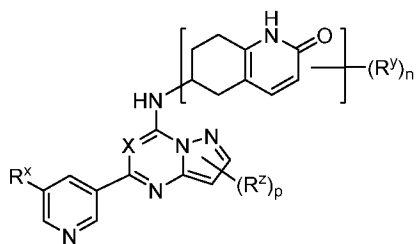
IX-b



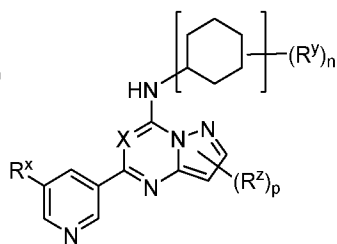
IX-c



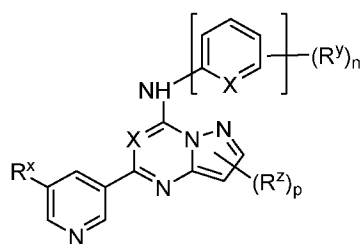
IX-d



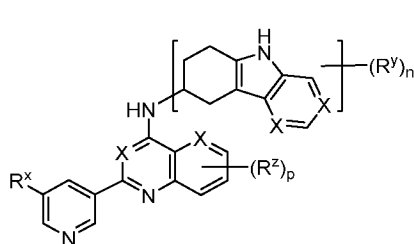
IX-e



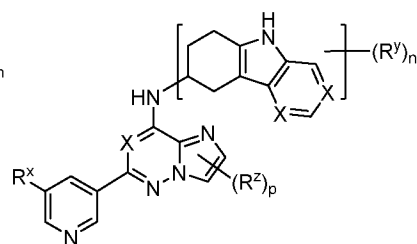
IX-f



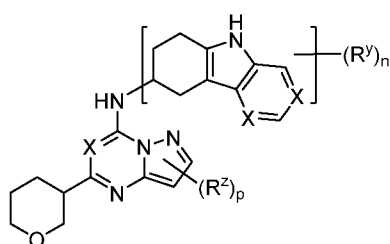
IX-g



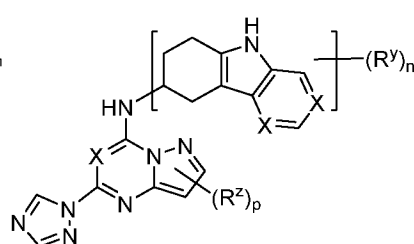
IX-h



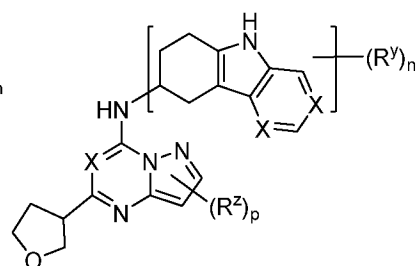
IX-i



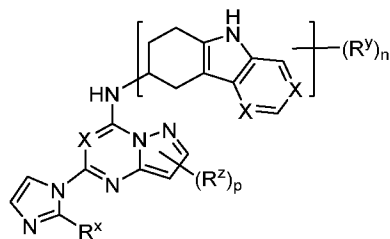
IX-j



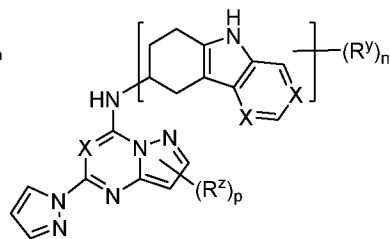
IX-k



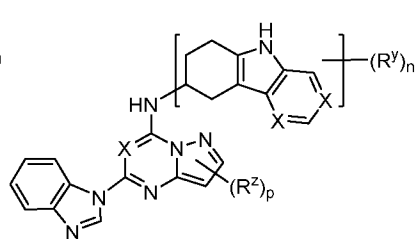
IX-l



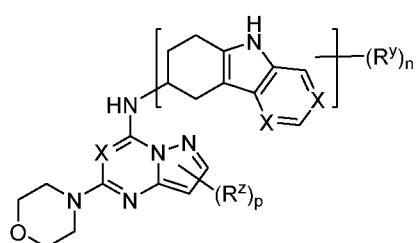
IX-m



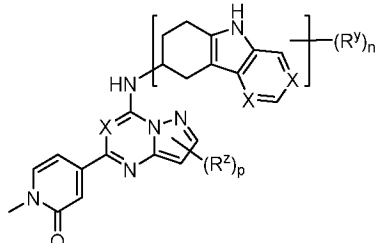
IX-n



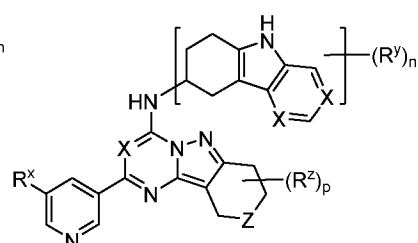
IX-o



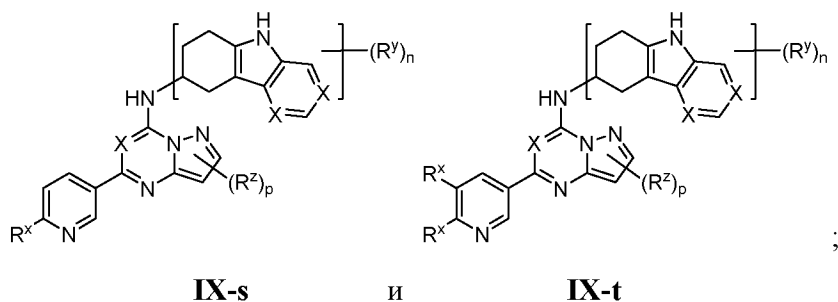
IX-p



IX-q

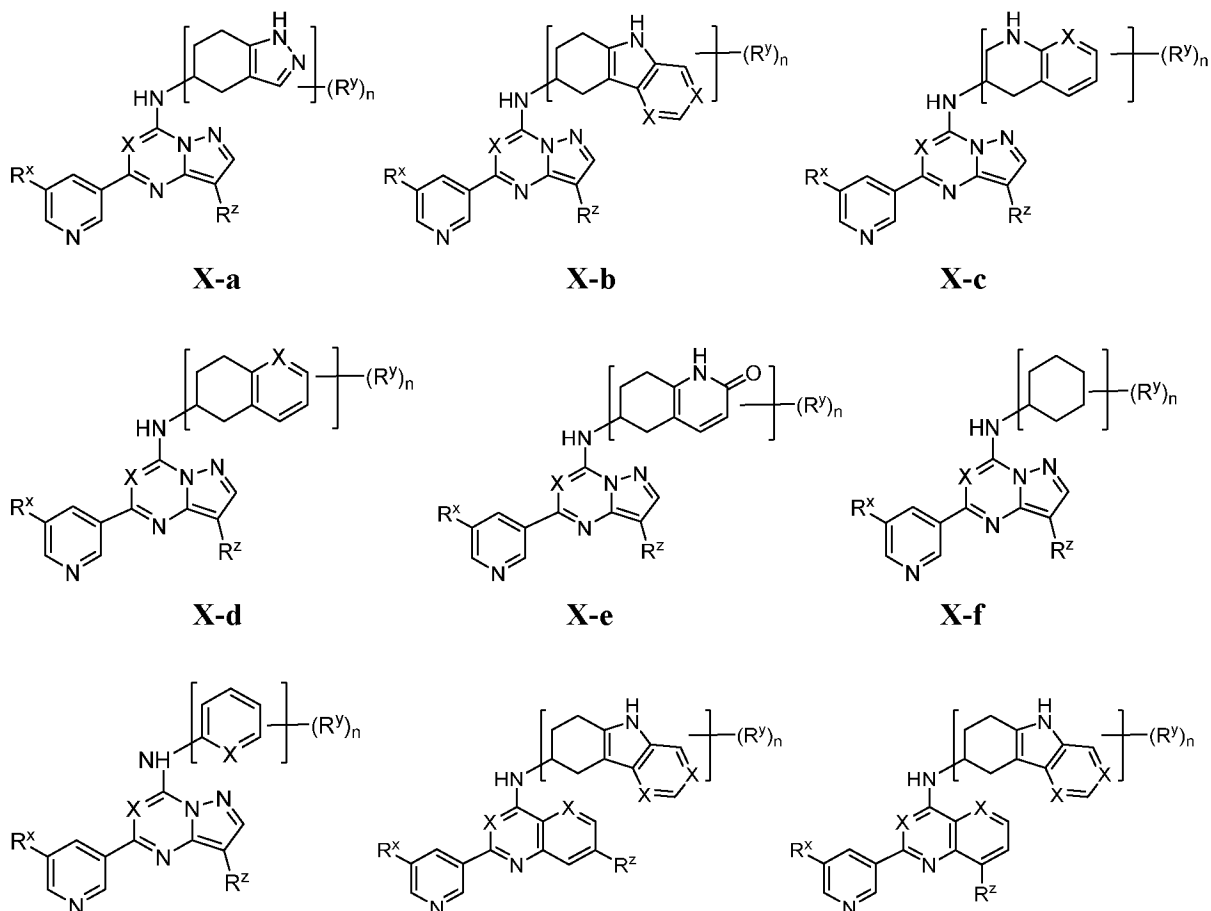


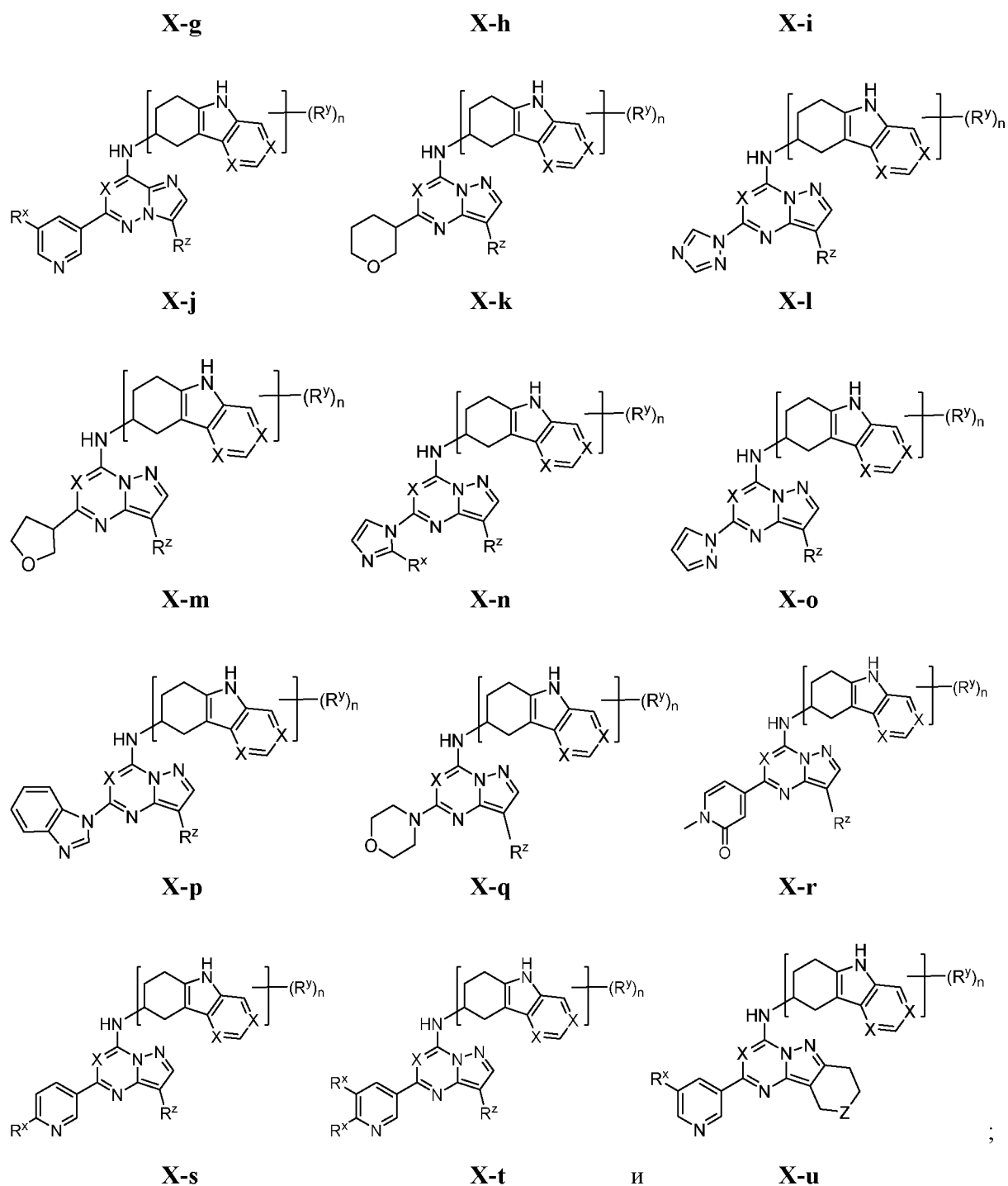
IX-r



или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы I выше или описано в вариантах реализации в настоящем изобретении, как по отдельности, так и в комбинации.

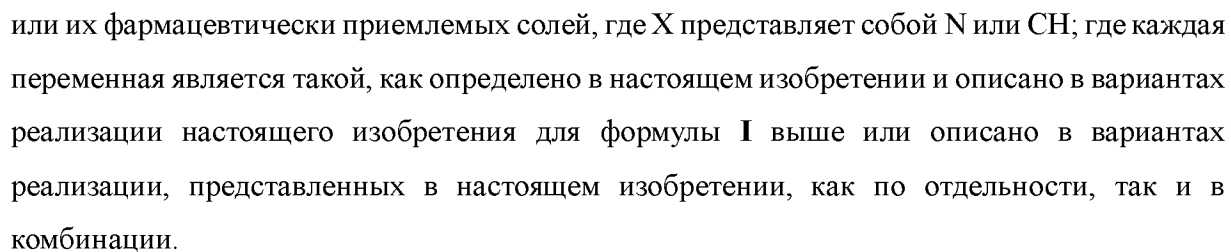
[0066] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f**, **X-g**, **X-h**, **X-i**, **X-j**, **X-k**, **X-l**, **X-m**, **X-n**, **X-o**, **X-p**, **X-q**, **X-r**, **X-s**, **X-t** и **X-u**:





или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем изобретении и описано в вариантах реализации для формулы I выше или

[0067] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любых соединений формул **XI-a**, **XI-b**, **XI-c** и **XI-d**:

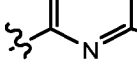
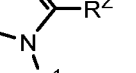



, кольцо В не является

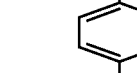
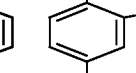
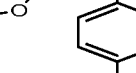
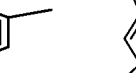
,

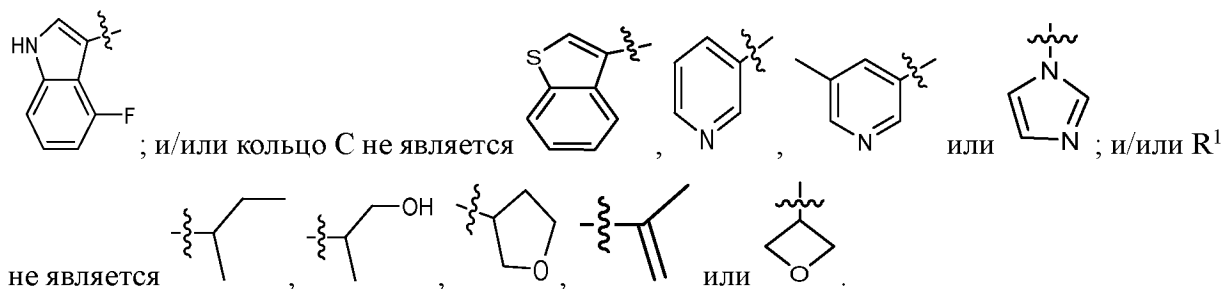
,

,

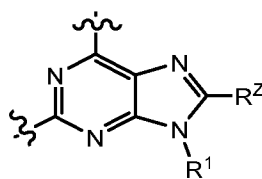
,

,

,

,

,

,

,

,

или



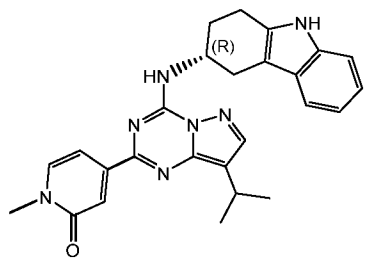
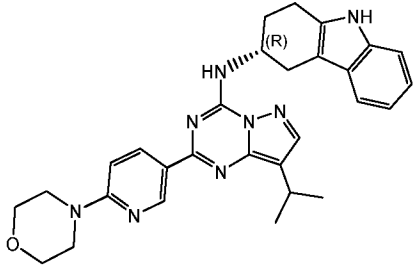
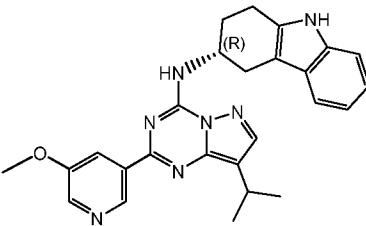
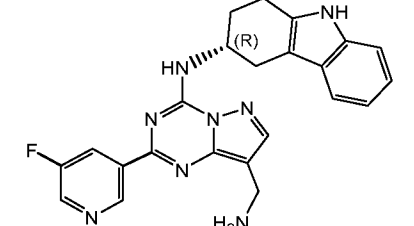
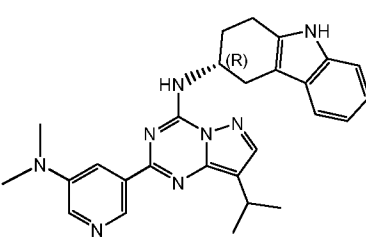
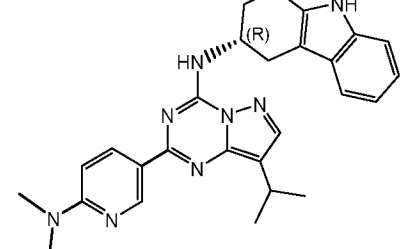
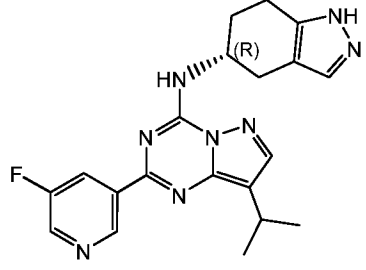
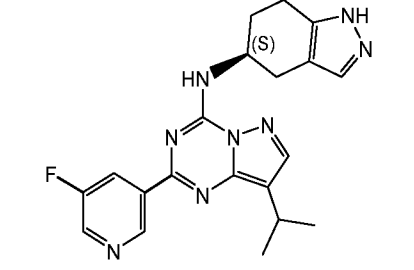
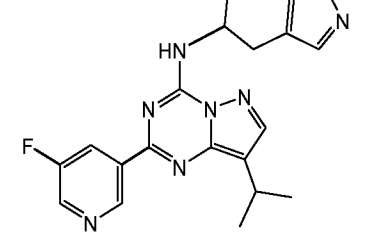
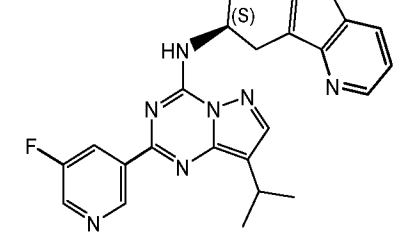
[0069] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I** при условии, что L¹ не является –NHCH₂CH₂–. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I** при

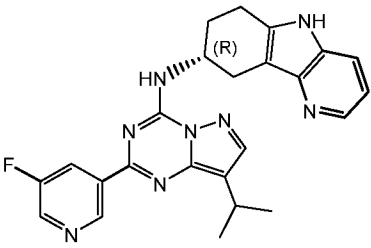
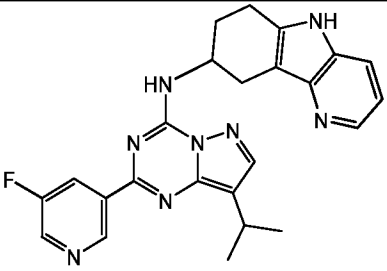
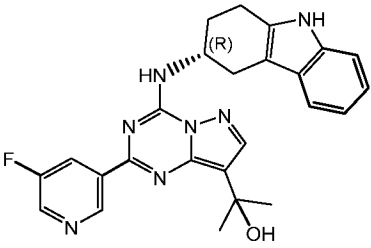
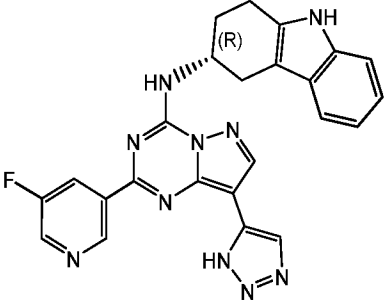
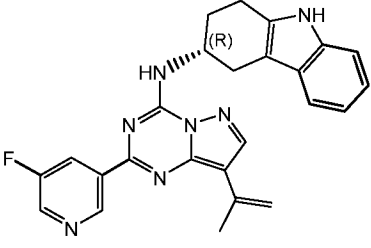
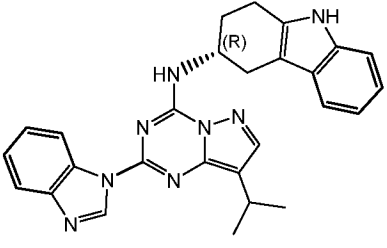
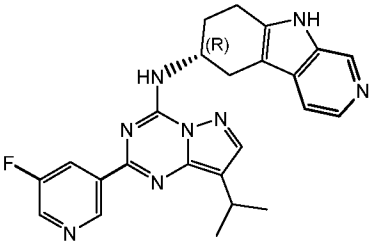
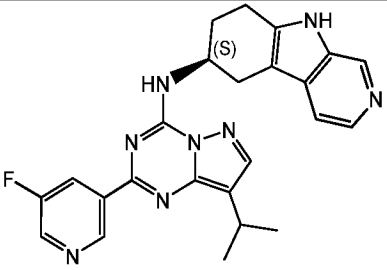
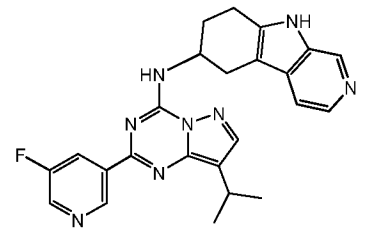
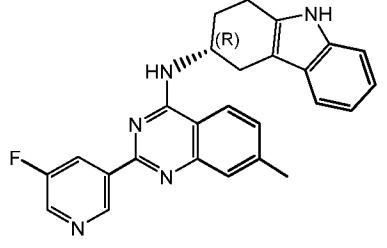


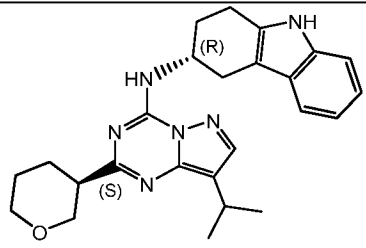
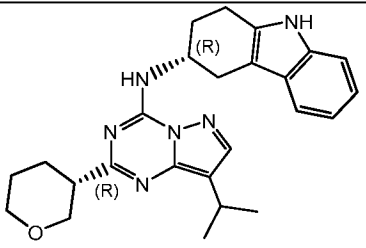
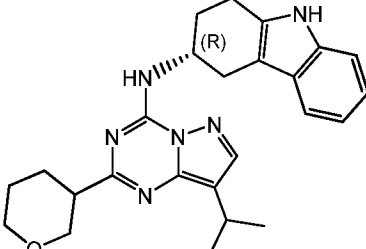
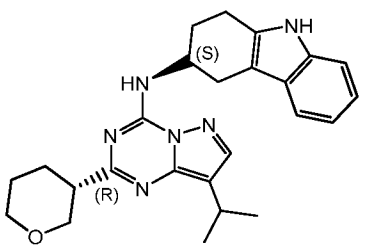
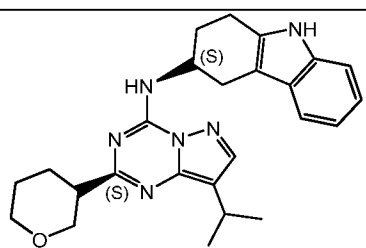
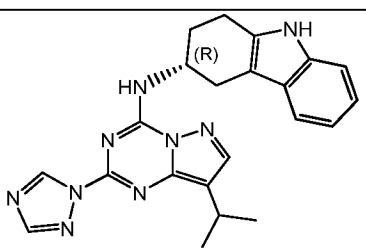
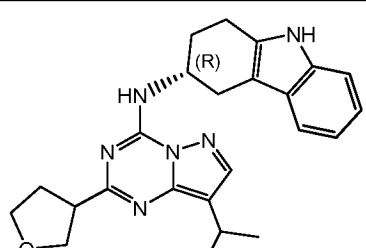
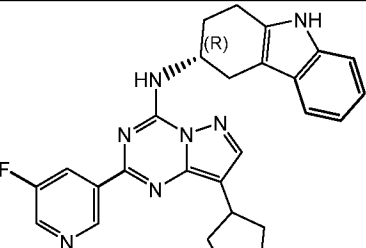
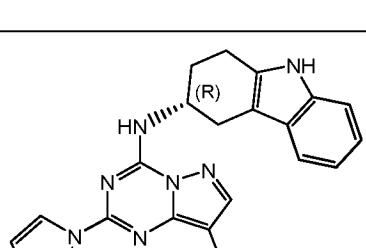
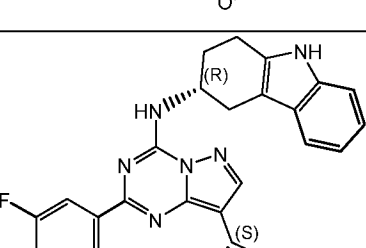
условии, что если кольцо А представляет собой 
 , L¹ не является –NHCH₂CH₂–.

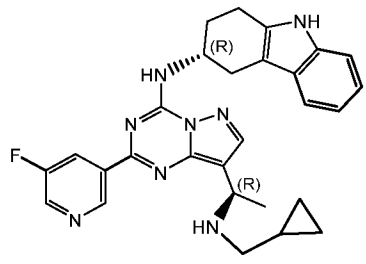
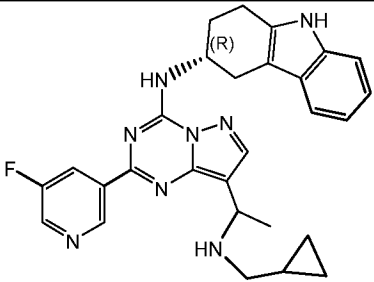
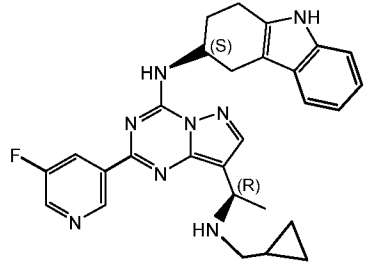
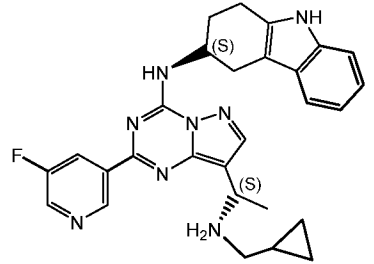
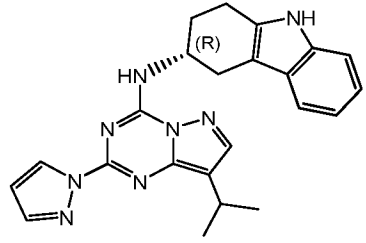
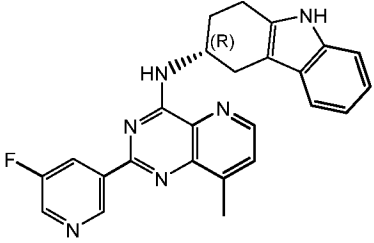
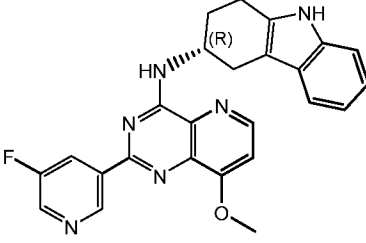
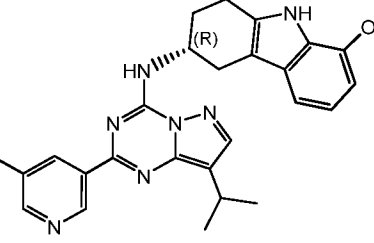
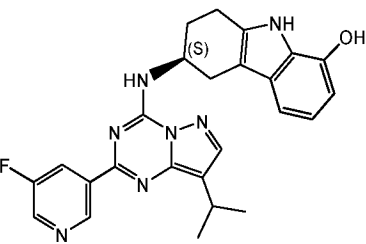
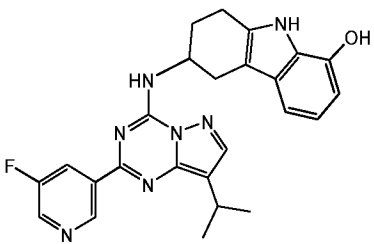
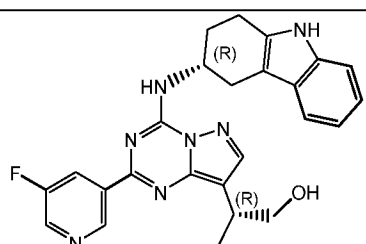
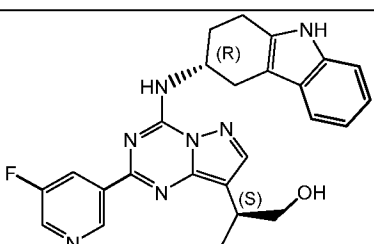
[0070] Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению приведены ниже в таблице 1:

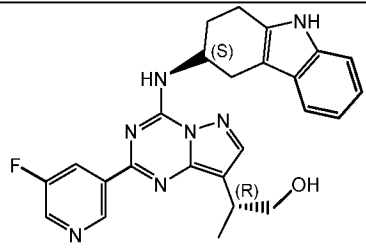
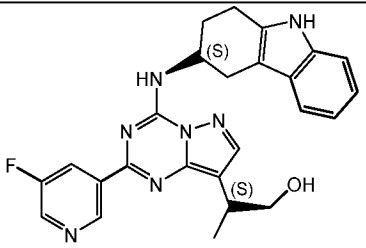
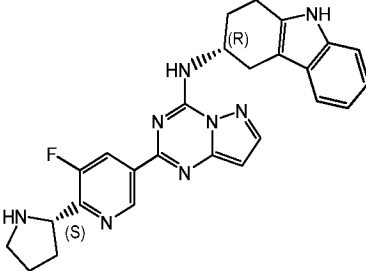
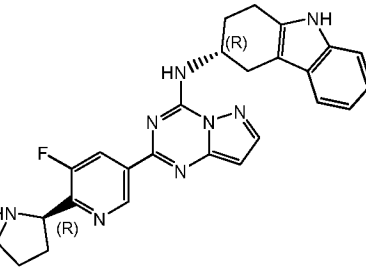
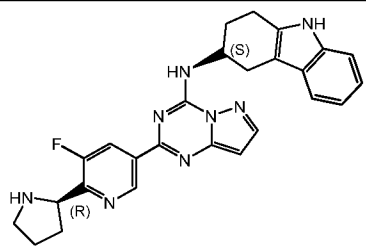
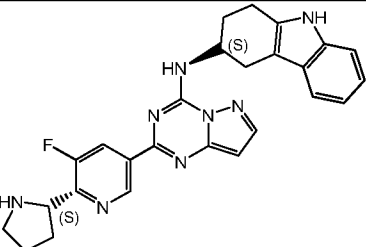
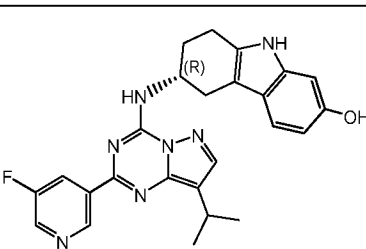
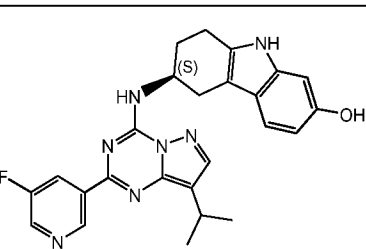
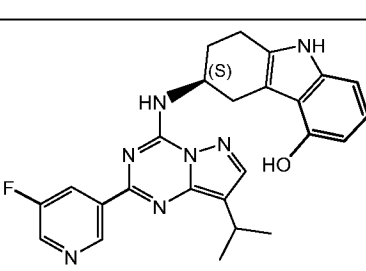
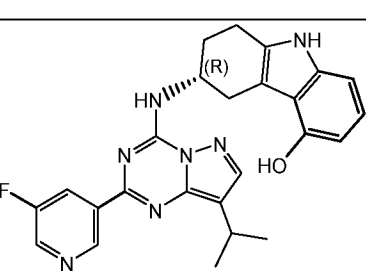
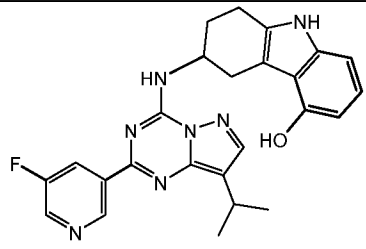
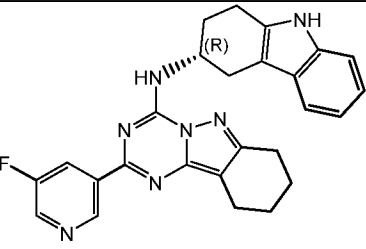
Таблица 1. Иллюстративные соединения формулы I

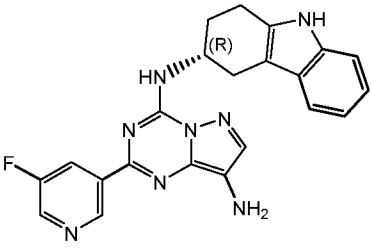
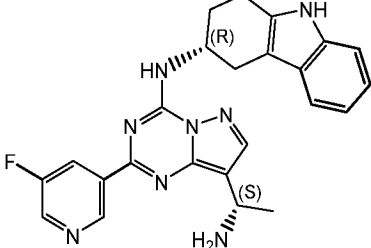
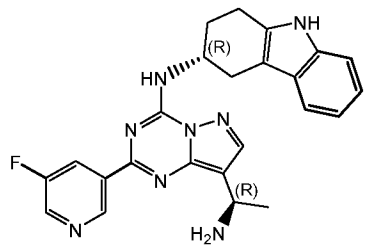
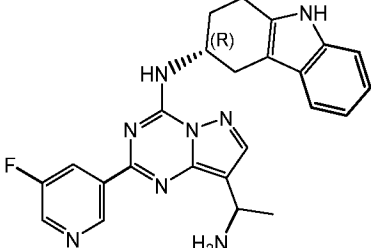
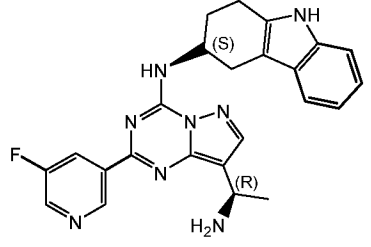
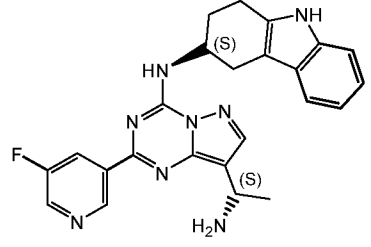
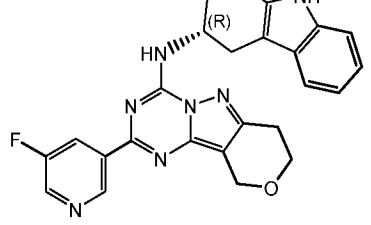
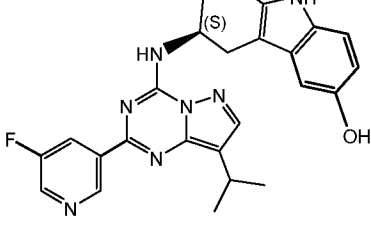
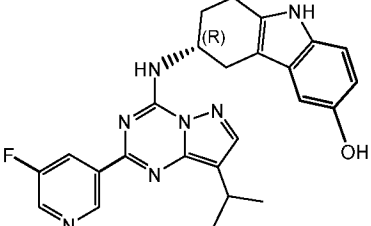
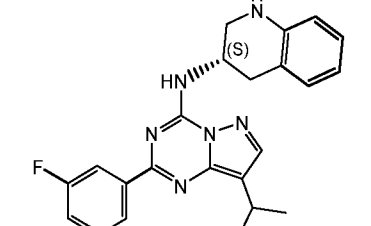
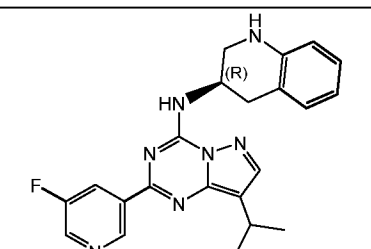
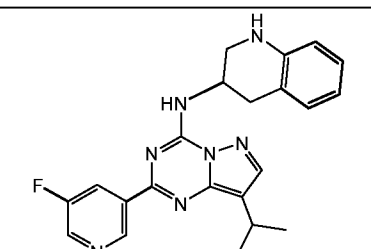
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7a		I-7b	
I-7c		I-8a	

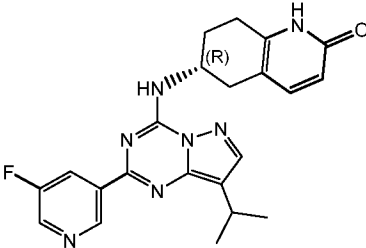
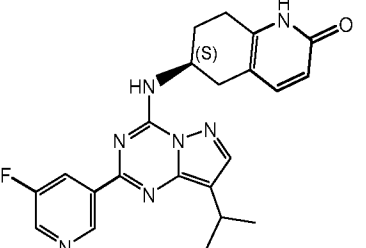
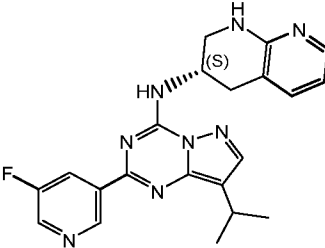
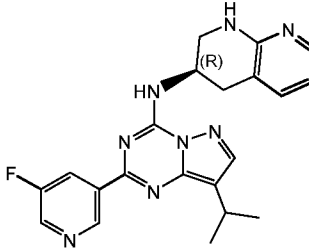
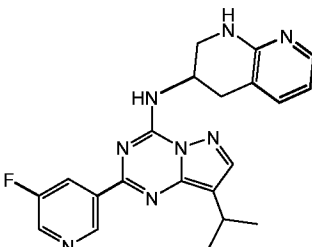
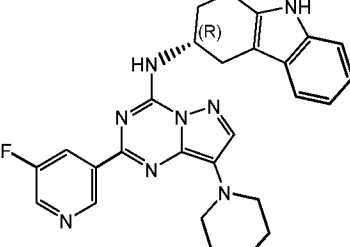
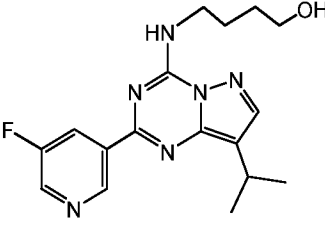
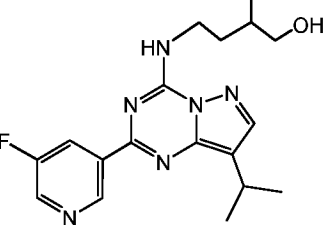
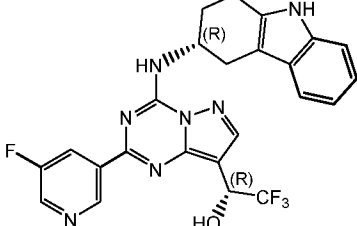
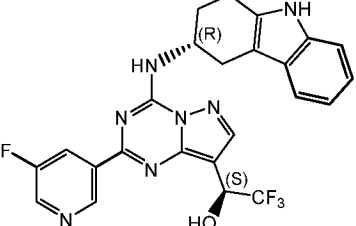
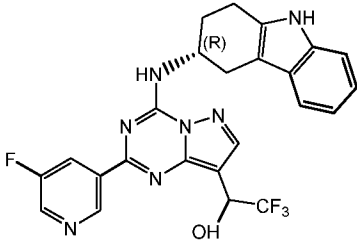
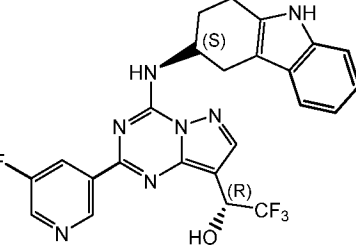
I-8b		I-8c	
I-9		I-10	
I-11		I-12	
I-13a		I-13b	
I-13c		I-14	

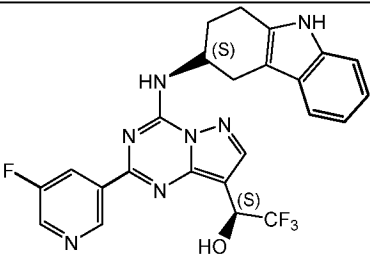
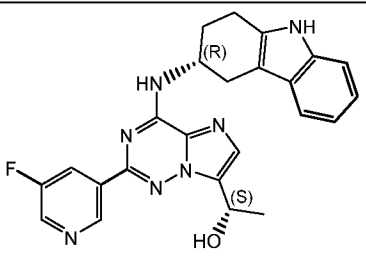
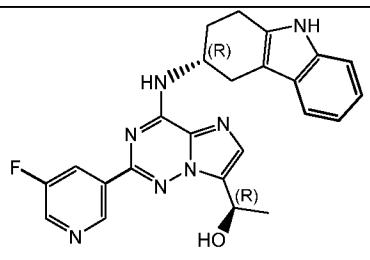
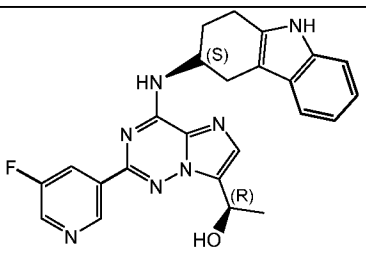
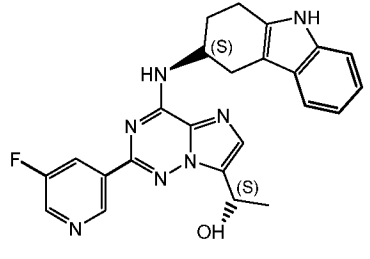
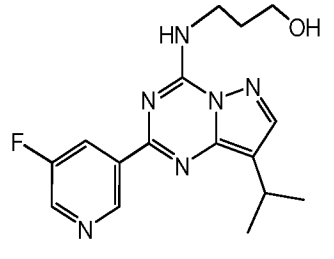
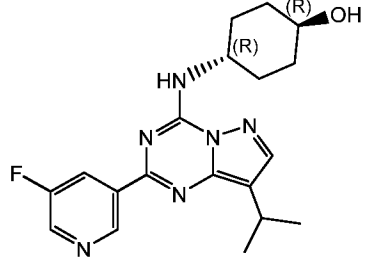
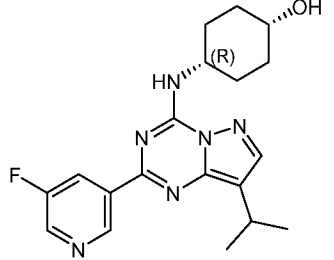
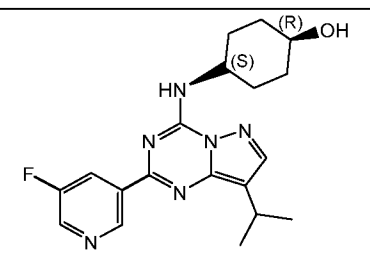
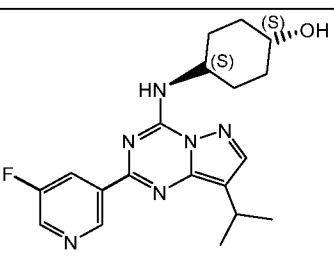
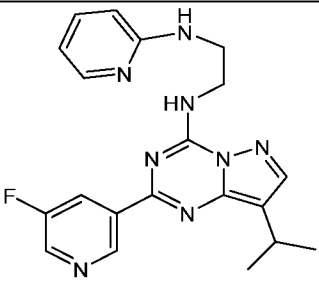
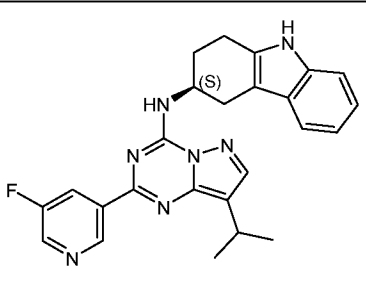
I-15a		I-15b	
I-15c		I-15d	
I-15e		I-16	
I-17		I-18	
I-19		I-20a	

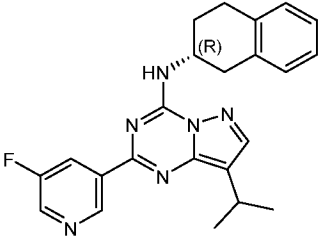
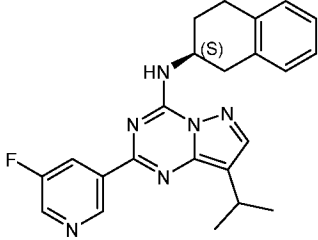
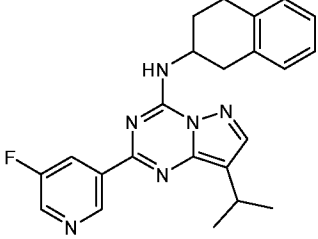
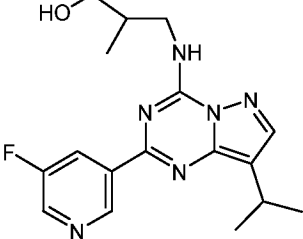
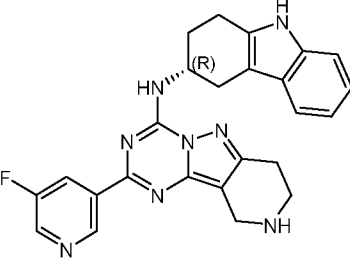
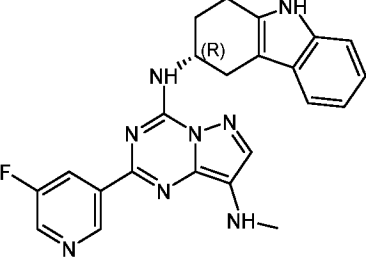
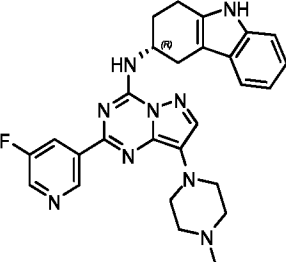
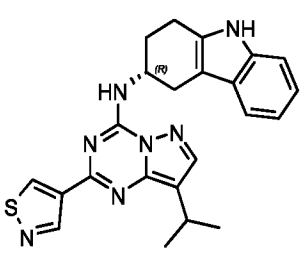
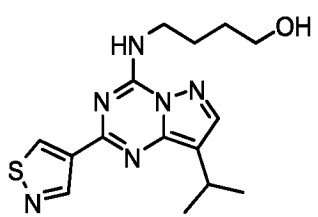
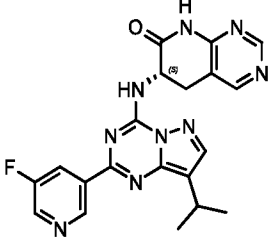
I-20b		I-20c	
I-20d		I-20e	
I-21		I-22	
I-23		I-24a	
I-24b		I-24c	
I-25a		I-25b	

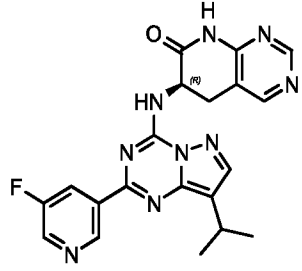
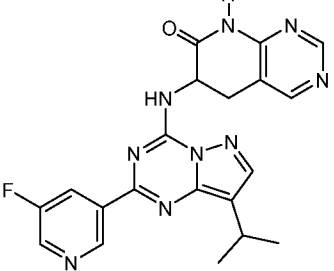
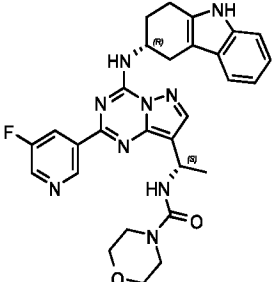
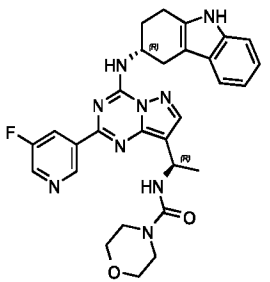
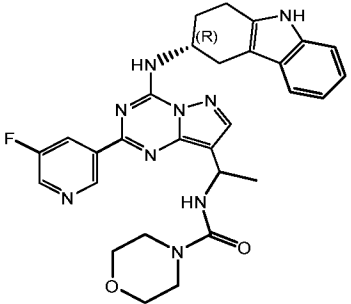
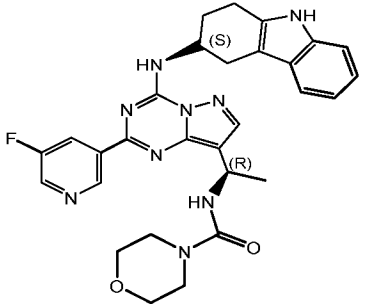
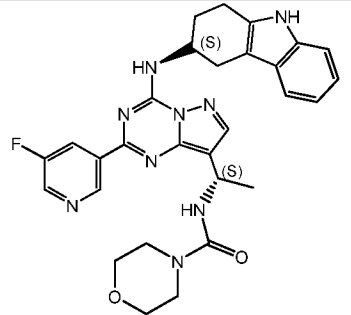
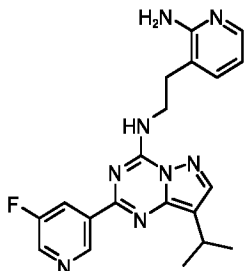
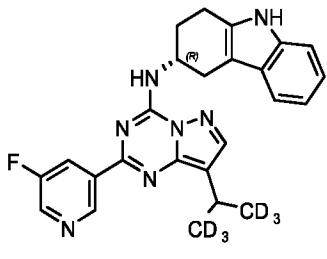
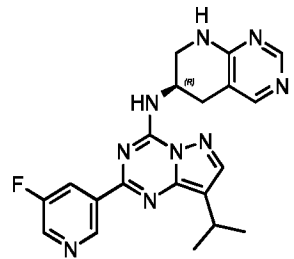
I-25c		I-25d	
I-26a		I-26b	
I-26c		I-26d	
I-27a		I-27b	
I-29a		I-29b	
I-29c		I-30	

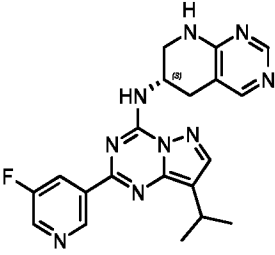
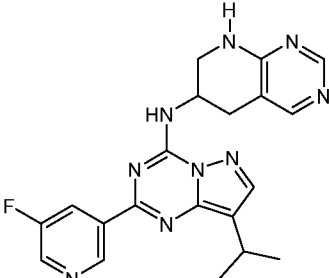
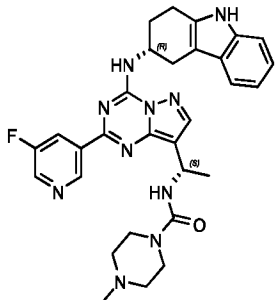
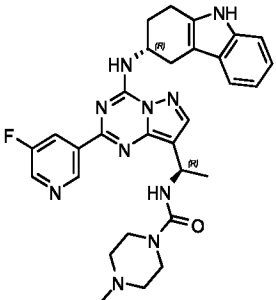
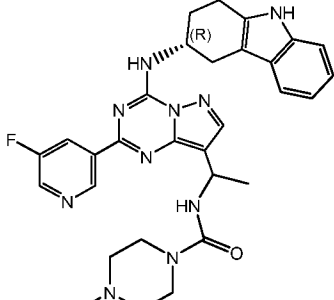
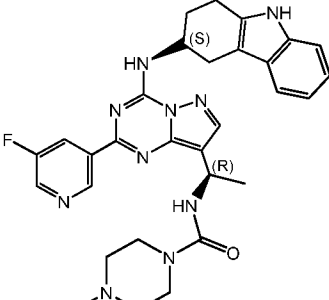
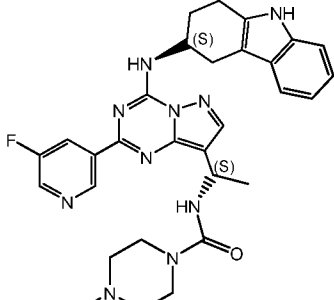
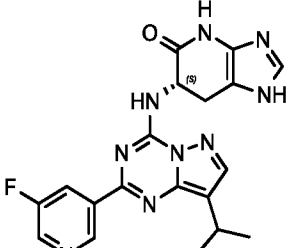
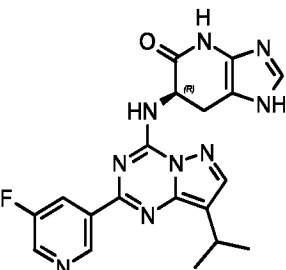
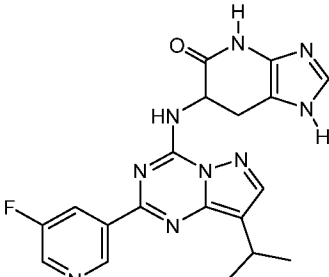
I-31		I-32a	
I-32b		I-32c	
I-32d		I-32e	
I-33		I-34a	
I-34b		I-35a	
I-35b		I-35c	

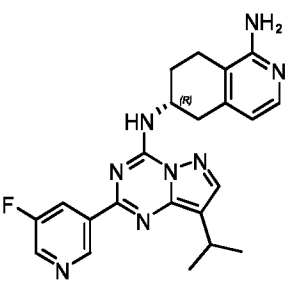
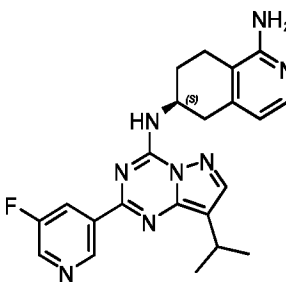
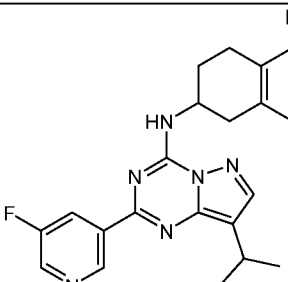
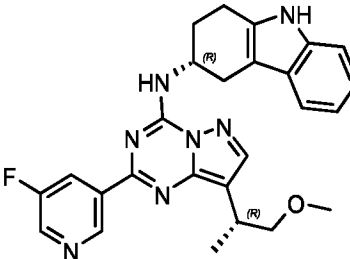
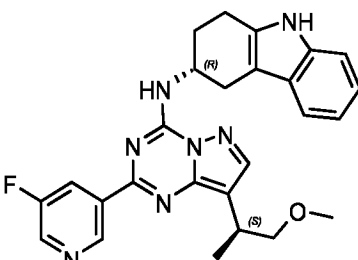
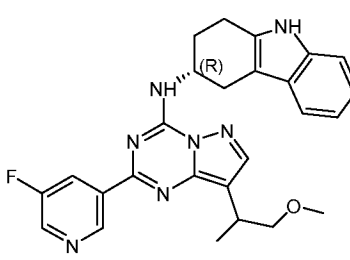
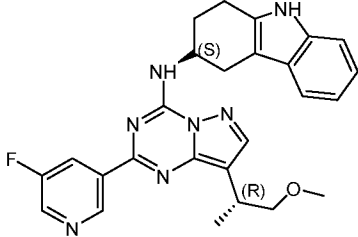
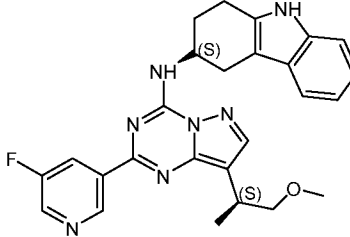
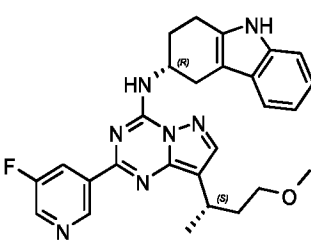
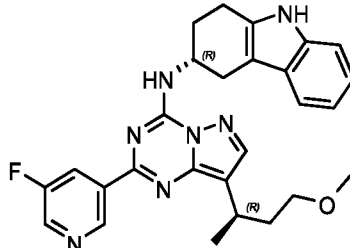
I-36a		I-36b	
I-37a		I-37b	
I-37c		I-38	
I-39		I-40	
I-41a		I-41b	
I-41c		I-41d	

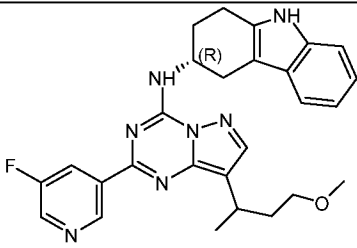
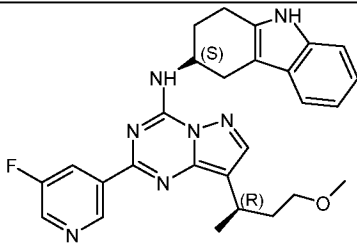
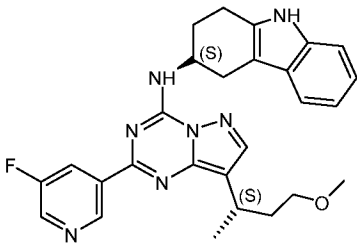
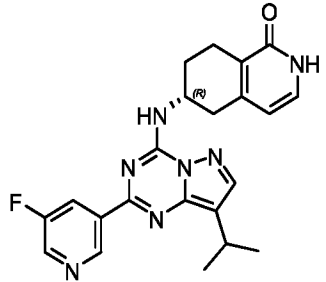
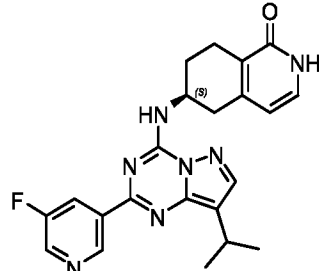
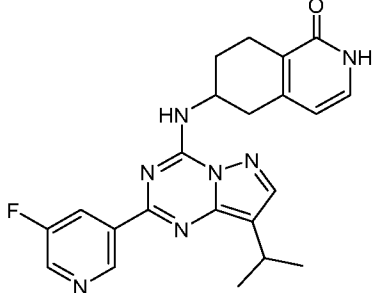
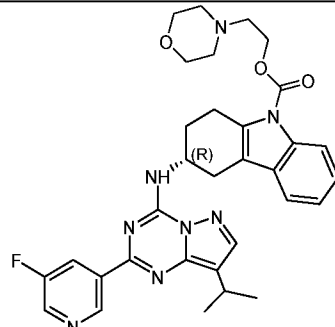
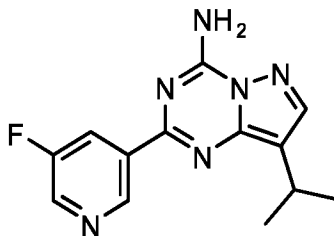
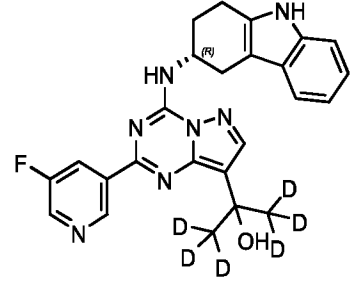
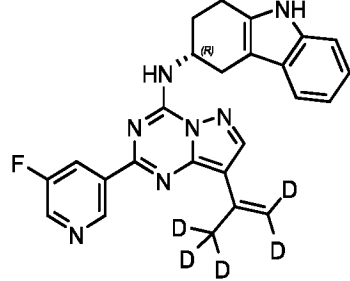
I-41e		I-42a	
I-42b		I-42c	
I-42d		I-43	
I-44a		I-44b	
I-44c		I-44d	
I-45		I-47	

I-48a		I-48b	
I-48c		I-49	
I-50		I-51	
I-52		I-53	
I-54		I-55a	

I-55b		I-55c	
I-56a		I-56b	
I-56c		I-56d	
I-56e		I-58	
I-59		I-60a	

I-60b		I-60c	
I-61a		I-61b	
I-61c		I-61d	
I-61e		I-62a	
I-62b		I-62c	

I-63a		I-63b	
I-63c		I-64a	
I-64b		I-64c	
I-64d		I-64e	
I-65a		I-65b	

I-65c		I-65d	
I-65e		I-66a	
I-66b		I-66c	
I-67		I-68	
I-69		I-70	

[0071] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено любое

соединение, выбранное из соединений, изображенных выше в таблице 1 или их фармацевтически приемлемых солей.

4. Применение, состав, введение и фармацевтически приемлемые композиции

[0072] В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или соль сложного эфира и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таковым, чтобы быть эффективным для поддающегося измерению ингибирования АНР в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению является таковым, чтобы быть эффективным для поддающегося измерению ингибирования АНР в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению получена в форме для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению получена в форме для перорального введения пациенту.

[0073] Термин «пациент» в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[0074] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или переносящей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым они входят в состав лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или переносящие среды, которые можно применять в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, такие как человеческий альбумин сыворотки крови, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий

карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

[0075] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другие производные соединения согласно настоящему изобретению, которые при введении пациенту способны обеспечить, либо напрямую, либо опосредованно, соединение согласно настоящему изобретению, или ингибирующий активный метаболит, или его остаток.

[0076] Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, посредством спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в контексте настоящего описания включает в себя подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, внутрисиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутripеченочный, внутриочаговый и интракраниальный инъекционные или инфузионные методы. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Данные суспензии могут быть получены по технологиям, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые основы и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла.

[0077] Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, можно применять для получения инъекционных препаратов, так как они являются природными фармацевтически приемлемыми маслами, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии также могут

содержать длинноцепочечные спиртовые разбавители или диспергаторы, такие как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для целей приготовления лекарственной формы также можно применять другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые широко применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

[0078] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В таблетках для перорального применения широко используемые носители включают в себя лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсулы, пригодные для применения разбавители включают в себя лактозу и высушенный кукурузный крахмал. В случае, когда для перорального применения необходима водная суспензия, то действующее вещество объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также могут быть добавлены определенные подслащивающие, вкусовые или окрашивающие агенты.

[0079] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в форме суппозиторий для ректального введения. Они могут быть изготовлены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое при комнатной температуре имеет твердую форму, но становится жидким при ректальной температуре и, таким образом, плавится в прямой кишке для высвобождения лекарства. Такие материалы включают в себя масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[0080] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить местно, особенно в случае, если мишень терапии включает в себя зоны или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечного тракта. Подходящую лекарственную форму для местного применения легко изготовить для каждой из указанных зон или органов.

[0081] Местное применение для нижней части кишечного тракта может быть выполнено в лекарственной форме ректального суппозитория (см. выше) или в подходящей лекарственной форме для клизмы. Также можно применять трансдермальные пластыри для местного применения.

[0082] Для местного применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть изготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителя. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин (liquid petrolatum), белый вазелин (white petrolatum), пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемом носителе. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[0083] Для офтальмологического применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным pH с добавлением консерванта, такого как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

[0084] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с технологиями, широко известными в области техники изготовления лекарственных средств, и могут быть получены в виде растворов в водном хлориде натрия, с включением бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[0085] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в форме для перорального введения. Такие составы можно вводить вместе с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[0086] Количество соединений согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с веществами-носителями для получения композиции в форме для однократного применения, может меняться в зависимости от получающего лечение пациента, конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции следует изготавливать такими, чтобы пациенту, получающему данные композиции, могла быть введена доза ингибитора 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[0087] Следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для каждого отдельного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств и решение лечащего врача, а также тяжесть конкретного подвергаемого лечению заболевания. Количество соединения настоящего изобретения в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[0088] Активность соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора АНР, может быть определена *in vitro* или *in vivo*. Определение эффективности соединений согласно настоящему изобретению *in vivo* может быть выполнено с использованием моделей ожирения или метаболического синдрома на животных, например, моделей на грызунах или приматах. Исследование на клетках может быть выполнено с использованием, например, клеточных линий, выделенных из ткани, экспрессирующей АНР. Дополнительно могут быть выполнены биохимические анализы или анализы на основании механизма, например, анализы транскрипции с помощью очищенного белка, нозерн-блоттинг, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и т. д. Анализ *in vitro* включает методы анализа, в которых определяют морфологию клетки, экспрессию белка, и/или

цитотоксичность, активность ингибирования фермента, и/или вытекающие функциональные последствия обработки клеток соединениями настоящего изобретения. В альтернативных методах анализа *in vitro* измеряют количественно способность ингибитора связываться внутри клетки с молекулами белка или нуклеиновой кислоты. Связывание с ингибитором может быть измерено путем радиомечения ингибиторов перед связыванием, выделение молекулярного комплекса ингибитор/мишень и определение количества радиоактивно меченных связей. В качестве альтернативы, связывание с ингибитором может быть определено проведением эксперимента по конкурентному связыванию, в котором новые ингибиторы инкубируют с очищенными белками или нуклеиновыми кислотами, связанными с известными радиолигандами. Подробные условия проведения анализа соединения, применяемого в данном изобретении в качестве ингибитора АНР, представлены в примерах ниже. Вышеупомянутые методы анализа являются иллюстративными и не подразумевают ограничение объема настоящего изобретения. Квалифицированный практик способен понять, что могут быть выполнены модификации стандартных методов анализа с целью разработки равноценных методов анализа, в которых получают такой же результат.

[0089] В контексте настоящего описания термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» относятся к регрессированию, облегчению, задержке наступления или замедлению прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или более его симптомов согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации терапия может быть введена после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации терапия может быть введена в отсутствие симптомов. Например, терапия может быть введена предрасположенному субъекту до проявления симптомов (например, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Терапия может быть продолжена после того, как симптомы устранены, например, с целью предотвращения или замедления наступления их рецидива.

[0090] Соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести метаболического нарушения или состояния, рака, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, паразитической инфекции

(например, малярии), аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, нарушения, связанного с костями, заболевания печени или нарушений со стороны сердца.

[0091] В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести заболевания, связанного с АНР.

[0092] Необходимое точное количество может меняться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, его режима введения и тому подобного. Соединения настоящего изобретения предпочтительно получают в единичной лекарственной форме для облегчения введения и однородности дозы. Выражение «единичная лекарственная форма» в контексте настоящего описания относится к физически отдельной единице агента, подходящего для пациента, которому предназначено лечение. Следует понимать, однако, что суммарное суточное применение соединений и композиций настоящего изобретения будет определено лечащим врачом в рамках обоснованного врачебного решения. Специфические эффективные уровни дозы для каждого отдельного пациента или организма будут зависеть от множества факторов, включая нарушение, требующее лечения, и тяжесть данного нарушения; активность конкретного применяемого соединения, конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету у пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; препараты, применяемые в комбинации или совпадающие в приеме с конкретным применяемым соединением и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «пациент» в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[0093] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить людям и животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или тому подобных, в зависимости от тяжести подвергаемой лечению инфекции. В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения можно вводить перорально или

парентерально при уровнях дозы примерно от 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно примерно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, с достижением желаемого терапевтического эффекта.

[0094] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного соединения жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульсификаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерол, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[0095] Инъекционные формы, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть изготовлены в соответствии с известной технологией с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые основы и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера по фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла. Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, для изготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновую кислоту.

[0096] Инъекционные лекарственные формы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через бактериозадерживающий фильтр или путем включения в состав

стерилизующего агента в виде стерильной твердой композиции, которая может быть растворена или диспергирована в стерильной воде или иной стерильной инъекционной среде перед использованием.

[0097] Для того, чтобы пролонгировать эффект соединения настоящего изобретения, часто необходимо замедлить всасывание соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть выполнено с помощью применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения далее зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и формы кристаллов. В качестве альтернативы, замедление всасывания парентерально вводимой формы соединения производится путем растворения или суспендирования соединения в масляной основе. Лекарственные формы инъекционных депо изготавливают путем образования микрокапсулированных матриц с соединениями в биологически разрушаемых полимерах, такие как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера, можно управлять скоростью высвобождения соединения. Примеры других биологически разрушаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Лекарственные формы инъекционных депо также изготавливают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями тела.

[0098] Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела, и, таким образом, плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

[0099] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилули, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дифосфат кальция и/или а) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза,

глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, b) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, c) увлажнители, такие как глицерин, d) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, задерживающие раствор, такие как парафин, f) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерола моностеарат, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Если лекарственная форма представлена в виде капсулы, таблетки и пилюли, она может также содержать буферные агенты.

[00100] Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителя в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и иные покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут также входить в композицию, из которой идет высвобождение только активного ингредиента (-ов), или предпочтительно, в определенном отделе кишечного тракта, необязательно, с отсроченным высвобождением. Примеры композиций включения, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного вида также можно применять в качестве наполнителя в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00101] Активные соединения могут быть также в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы в виде таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и иные покрытия, хорошо известные в технике

изготовления фармацевтических форм. В таких твердых лекарственных формах активные соединения могут быть смешаны по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, скользящие вещества при таблетировании и иные вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсулы, таблетки и пилюли, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут также входить в композицию, из которой идет высвобождение только активного ингредиента (-ов), или предпочтительно, в определенном отделе кишечного тракта, необязательно, с отсроченным высвобождением. Примеры композиций включения, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

[00102] Лекарственные формы для наружного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами при необходимости. Также подразумевается, в объем настоящего изобретения входят офтальмологические формы, ушные капли и глазные капли. Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Также можно применять усилители поглощения для усиления потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем применения мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Применение и способы лечения

[00103] В соответствии с одним из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования AHR в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно

настоящему изобретению, или композицией, содержащей указанное соединение.

[00104] Термин «биологический образец» в контексте настоящего описания включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; биопсированный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; а также кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие биологические жидкости организма или их экстракты.

[00105] Ингибирование ферментов в биологическом образце можно применять для множества целей, известных специалистам в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, биологические исследования, исследования экспрессии генов и идентификацию биологической мишени.

[00106] Другой вариант реализации согласно настоящему изобретению относится к способу ингибирования АНР у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

[00107] Предложенные соединения представляют собой ингибиторы АНР и, таким образом, можно применять для лечения одного или более нарушений, связанных с активностью АНР. Таким образом, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения АНР-опосредованного нарушения, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно настоящему изобретению или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

[00108] В контексте настоящего описания термины «АНР-опосредованные» нарушения, заболевания и/или состояния, используемые в настоящем описании, означают любое заболевание или иное вредоносное состояние, к которому имеет известное отношение АНР или его мутант. Соответственно другой вариант реализации согласно настоящему изобретению относится к лечению или облегчению тяжести одного или более заболеваний, к которому имеет известное отношение АНР или его мутант.

[00109] АНР-опосредованные нарушения хорошо изучены в данной области техники. Взаимосвязь между АНР и АНР-опосредованными нарушениями, заболеваниями и/или состояниями, указанными в настоящем описании, надежно установлена в соответствующих областях техники. Например, см.: Uyttenhove *et al.*, “Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase” *Nature Medicine*, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray *et al.*, “AH RECEPTOR LIGANDS IN CANCER: FRIEND AND

FOE” *Nat. Rev. Cancer* December 2014, vol. 14(12), pages 801–814; Moon *et al.*, “Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer” *J. ImmunoTherapy of Cancer*, 2015 vol 3, page 51; Ishida *et al.*, “Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke” *Int. J. Cancer* July 2015 vol. 15, no. 137(2), pages 299-310; Ishida *et al.*, “Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer” *Carcinogenesis* February 2010 vol. 31(2), pages 287-295. Su *et al.*, “Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer” *Anticancer Res.* September 2013, vol. 33(9), pages 3953-3961; Peng *et al.*, “Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9” *BMC Cell Biol.* April 2009 vol. 16; pages 10-27; Jin *et al.*, “Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection” *Toxicol Sci.* August 2010, vol. 116(2), pages 514–522; Head *et al.*, “The aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity” *Biochem. Pharmacol.* February 2009 vol. 15; no. 77(4), pages 642-53; Jin *et al.*, “New insights into the role of the aryl hydrocarbon receptor in the function of CD11c⁺ cells during respiratory viral infection” *Eur. J. Immunol.* June 2014, vol. 44(6), pages 1685-98; Nguyen *et al.*, “Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research” *Front Immunol.* October 2014, vol. 29, no. 5, page 551; Esser *et al.*, “The aryl hydrocarbon receptor in immunity” *Trends in Immunology*, Vol.30, No.9.

[00110] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения одного или более нарушений, заболеваний и/или состояний, причем указанное нарушение, заболевание или состояние представляет собой пролиферативное заболевание, такое как рак, воспалительное нарушение или вирусную инфекцию.

[00111] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака или иного пролиферативного нарушения, включающий введение соединения или композиции настоящего изобретения пациенту с раком или иным пролиферативным нарушением. В некоторых вариантах реализации способ лечения рака или иного пролиферативного нарушения включает введение соединения и композиции согласно настоящему изобретению млекопитающему. В некоторых вариантах реализации млекопитающее является человеком.

[00112] В контексте настоящего описания термины «ингибирование рака» и «ингибирование пролиферации раковых клеток» относится к ингибированию роста, деления, созревания или жизнеспособности раковых клеток и/или вызыванию гибели раковых клеток, индивидуально или в совокупности с другими раковыми клетками благодаря цитотоксичности, дефициту питательных веществ или индуцированию апоптоза.

[00113] Примеры тканей, содержащих раковые клетки, пролиферацию которых ингибируют посредством соединений и композиций, приведенных в настоящем описании, и против которых можно применять способы, приведенные в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, молочную железу, предстательную железу, головной мозг, кровь, костный мозг, печень, поджелудочную железу, кожу, почку, толстую кишку, яичник, легкое, яичко, половой член, щитовидную железу, паращитовидную железу, гипофиз, тимус, сетчатку, сосудистую оболочку глаза, конъюнктиву, селезенку, голову, шею, трахею, желчный пузырь, прямую кишку, слюнную железу, надпочечник, горло, пищевод, лимфатические узлы, потовые железы, сальные железы, мышцы, сердце и желудок.

[00114] В некоторых вариантах реализации рак, для лечения которого применяют соединения или композиции согласно настоящему изобретению, представляет собой меланому, липосаркому, рак легкого, рак груди, рак предстательной железы, лейкоз, рак почки, рак пищевода, рак головного мозга, лимфому или рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой первичную эффузионную лимфому (ПЭЛ).

[00115] Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения пролиферативного заболевания, выбранного из доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, желудочных опухолей, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, семенников, уrogenитального тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы или рака желудочно-кишечного тракта, в частности карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы или опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, увеличения предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, плоскоклеточной карциномы,

крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких, лимфом, ходжкинских и неходжкинских, макроглобулинемии Вальденстрема, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, нарушения, вызываемого MYD88, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), ДВККЛ типа ABC, нарушения, вызываемого IL-1, тлеющей или индолентной множественной миеломы или лейкоза.

[00116] В некоторых вариантах реализации рак включает, без ограничения, лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, леймиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак груди, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома слюнной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиома, глиома, астроцитомы, мультиформная глиобластома (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, шваннома, нейрофибросаркома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома).

[00117] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома),

медуллобластоме, краниофарингиоме, эпендимоме, пинеаломе, гемангиобластоме, невриноме слухового нерва, олигодендроглиоме, шванноме, нейрофибросаркоме, менингиоме, меланоме, нейробластоме или ретинобластоме.

[00118] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой невриноме слухового нерва, астроцитоме (например, степень злокачественности I – пилоидная астроцитома, степень злокачественности II – низкодифференцированная астроцитома, степень злокачественности III – анапластическая астроцитома или степень злокачественности IV – глиобластома (GBM)), хордома, лимфома ЦНС, краниофарингиома, глиома ствола головного мозга, эпендимома, смешанная глиома, глиома зрительного нерва, субэпидиома, медуллобластома, менингиома, метастатическая опухоль мозга, олигодендроглиома, опухоль гипофиза, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) или шваннома. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой тип, более часто обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитома (ЮПА), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидной клетки, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой ребенка или пациента педиатрического профиля.

[00119] В другом варианте реализации рак включает, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный (печеночного и желчного протоков) рак, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, желудочно-кишечный рак (желудочный, колоректальный и дуоденальный), рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному наружных женских половых органов, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркоме мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки,

неходжкинскую лимфому, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, адренокортикальный рак, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или комбинацию одного или более из указанных выше видов рака.

[00120] В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичников, эпителиального рака яичников или рака фаллопиевой трубы; серозно-папиллярной цистаденокарциномы или серозно-папиллярной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и кости; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; адренокортикальной аденомы; рака поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (ГИСО); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПКГШ); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00121] В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (НСС), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, эпителиального рака яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренокортикальной аденомы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00122] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Сольные опухоли в основном содержат отклоняющуюся от нормы массу ткани, которая, как правило, не включает кисты

или жидкие области. В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (НСС) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака груди; колоректальной карциномы, или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака анального канала; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (НМКЛ) или мелкоклеточный рак легкого (МРЛ); рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, или рака фаллопиевой трубы; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и кости; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокарциномы; рака поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (ГИСО); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПКГШ); рака слюнной железы; глиомы, или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00123] В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (НСС), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокарциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00124] В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (НСС), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака

яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00125] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой эпителиальный рак яичников. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и кости. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой апластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой адренокортикальную карциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет

собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой нейрофиброматоз-1, связанный с ЗООПН. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой медуллобластому.

[00126] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокортикальную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль мозга, астроцитому, опухоль головного мозга и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, Т-клеточную лимфому кожи, инкапсулированную карциному молочного протока (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичников, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингиальный рак, внутриглазную меланому, опухоль островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и ротовой полости, рак печени, неинвазивную лобулярную карциному (LCIS), рак легкого, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак молочной железы у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля,

злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, невыявленной первичной локализации, срединную карциному, связанную с геном NUT, рак рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическую/миелопролиферативную неоплазию, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное нарушение, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, оральный рак, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак носовой полости, рак паращитовидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плеврорегочную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, светлоклеточную карциному почки, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозный рак шеи неясной первичной локализации, плоскоклеточную карциному головы и шеи (ПКГШ), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, карциному вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), гестационную трофобластическую опухоль, опухоль неизвестной первичной локализации, атипичный рак в детском возрасте, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

[00127] Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, в результате чего достигается, например, снижение повреждения тканей, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания. Воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым

применимо настоящее изобретение, включают астму любого типа или генеза, включая как эндогенную (неаллергическую) астму и экзогенную (аллергическую) астму, астму легкой степени, астму средней степени, астму тяжелой степени, бронхиальную астму, бронхиальную астму физического напряжения, профессиональную бронхиальную астму и астму, вызванную следующими бактериальными инфекциями. Следует понимать, что лечение астмы также включает лечение субъектов, например возрастом менее 4 или 5 лет, у которых имеются симптомы стридорозного дыхания и которым поставлен или может быть поставлен диагноз «дети с стридорозным дыханием» («wheezy infants»), установленной категории пациентов с серьезными проблемами со здоровьем и на данный момент часто именуемых как астматик начальной или ранней стадии.

[00128] Профилактическую эффективность при лечении астмы подтверждают по снижению частоты или тяжести симптоматического приступа, например острого астматического или бронхоконстрикторного приступа, по улучшению функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она может дополнительно быть подтверждена снижением необходимости в другой симптоматической терапии, такой как терапия для или направленная на ограничение или прекращение симптоматического приступа при его возникновении, например, противовоспалительная или бронхолитическая. Профилактический положительный эффект при астме может, в частности, быть очевиден у субъектов, склонных к «утренним приступам» («morning dipping»). «Утренний приступ» является общепризнанным астматическим синдромом, свойственным значительному проценту астматиков и характеризующимся приступом астмы, например, примерно между 4-мя и 6-ю часами утра, то есть в момент, существенно отдаленный во времени при обычных условиях от какой-либо ранее введенной симптоматической терапии против астмы.

[00129] Соединения согласно настоящему изобретению можно применять при других воспалительных или обструктивных заболеваниях дыхательных путей и состояниях, для которых применимо настоящее изобретение, и включают острое повреждение легкого (ОПЛ), острый респираторный дистресс-синдром/ респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), хроническое обструктивное заболевание легких, дыхательных путей или легкого (ХОБЛ, ХОБДП или COLD), включая связанные с ними хронический бронхит или одышку, эмфизему, а также обострение гиперактивности дыхательных путей вследствие иной лекарственной терапии, в частности иной ингаляционной лекарственной терапии.

Настоящее изобретение также можно применять для лечения бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь ими, острый, арахисовый (arachidic), катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит. Дополнительно воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, как правило профессиональное, заболевание легких, часто сопровождаемое обструкцией дыхательных путей, либо хроническое, либо острое, и вызываемое многократным вдыханием пылей) любого типа и генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

[00130] Что касается противовоспалительной активности, в частности, связанной с ингибированием активации эозинофилов, соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для лечения ассоциированных с эозинофилией нарушений, например, эозинофилии, в частности, ассоциированных с эозинофилией нарушений дыхательных путей (например, с возникновением паталогической эозинофильной инфильтрации легочных тканей), включая гиперэозинофилию, так как она оказывает воздействие на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, ассоциированные с эозинофилией нарушения дыхательных путей, следующие за или сопровождаемые синдромом Леффлера, эозинофильную пневмонию, паразитарные (в частности, многоклеточные) заражения (включая тропическую эозинофилию), бронхопульмональный аспергиллез, узелковый полиартериит (включая синдром Черджа-Строса), эозинофильную гранулему и ассоциированные с эозинофилией нарушения, влияющие на дыхательные пути, вызванные реакцией на лекарственный препарат.

[00131] Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для лечения воспалительных или аллергических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетического дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, эритематозной волчанки, системной красной волчанки, обыкновенной пузырчатки, слоистой пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, обыкновенных угрей и других воспалительных или аллергических состояний кожи.

[00132] Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для лечения других заболеваний или состояний, таких как заболевания или состояния, имеющие воспалительный компонент, например, лечения заболеваний и состояний глаз, таких как аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит и воспалительное заболевание, которое может включать в себя аутоиммунные реакции или иметь аутоиммунный компонент или этиологию, включая аутоиммунные нарушения со стороны кроветворной системы (например, гемолитическая анемия, гипопластическая анемия, врожденная апластическая анемия и идиопатическая тромбоцитопения), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелая миастения, синдром Стивена-Джонсона, идиопатическая целиакия, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника, глютеновая болезнь, периодонтит, заболевание гиалиновых мембран, заболевание почек, заболевание почечных клубочков, алкогольная болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринная орбитопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легкого, псориатический артрит, системный ювениальный идиопатический артрит, криопирин-связанный периодический синдром, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений), хроническая гранулематозная болезнь, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукома, заболевание сетчатки, старение, головная боль, боль, комплексный регионарный болевой синдром, гипертрофия сердца, потеря мышечной массы, нарушения катаболизма, ожирение, задержка развития плода, гиперхолестеримия, заболевание сердца, хроническая сердечная недостаточность, мезотелиома, ангиодермическая эктодермальная дисплазия, заболевание Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, наследственный синдром перемежающейся лихорадки, астма (аллергическая и неаллергическая, легкая, средняя, тяжелая, при бронхите и физическом напряжении), острое повреждение легкого, острый

респираторный дистресс-синдром, эозинофилия, гиперчувствительность, анафилаксия, назальный синусит, аллергия глаз, заболевания, вызванные вдыханием диоксида кремния, ХОБЛ (уменьшение повреждений, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), заболевание легких, кистозный фиброз, вызванные кислотой повреждения легких, легочная гипертензия, полинейропатия, катаракта, воспаление мышц в совокупности с системным склерозом, дерматомиозит, полимиозит, миозит с включенными тельцами, тяжелая миастения, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, диабет 1-го типа или диабет 2-го типа.

[00133] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвержено лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из острой и хронической подагры, хронического подагрического артрита, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (СЮИА), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС) или остеоартрита.

[00134] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из заболевания, опосредованного TNF17. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное TNF17, выбрано из системной красной волчанки, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, включая болезнь Крона или язвенный колит.

[00135] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из аллергических расстройств, связанных с синдромом Шегрена, остеоартрита, состояний глаз, таких как аллергическая реакция на глазах, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит.

[00136] В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетического дерматита, склеродермии, витилиго,

аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, обыкновенной пузырчатки, слоистой пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза и других воспалительных или аллергических состояний кожи.

[00137] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение можно применять для лечения вирусных инфекций, заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения вирусного заболевания, выбранного из ретровирусных заболеваний, таких как ВИЧ-1, ВИЧ-2, человеческий вирус Т-клеточного лейкоза первого типа (HTLV-I), HTLV-II, HTLV-III, вирус иммунодефицита обезьян (ВИО), лимфаденопатия-ассоциированный вирус (LAV-2), Т-лимфотропный вирус-I обезьян (STLV-I), STLV-II, STLV-III, В-лимфотропный вирус обезьян (SBL), вирус лейкоза гиббонов (GALV), вирус лейкоза коров (BLV), вирус инфекционной анемии лошадиных (EIAV), вирус лейкоза кошек (FELV), вирус лейкоза мышей (MuLV), вирус лейкоза птиц (ALV); другие вирусные инфекции, такие как Hepadnaviridae (гепатит В); Herpesviridae (вирус простого герпеса тип I, вирус простого герпеса тип II, Варицелла-Зостер, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус); Parvoviridae (человеческий парвовирус В-19); Papovaviridae (вирусы папилломы человека тип 1-60, JC и BK); поксвирус (натуральная оспа, белая оспа, вакциния, оспа обезьян, коровья оспа, ложная коровья оспа или вирус псевдооспы коров, парапокс или Орф-вирус, контагиозный моллюск) и раковые заболевания, лимфомы и другие лейкозы.

Комбинированная терапия

[00138] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, требующего лечения, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения данного состояния, можно вводить в комбинации с соединениями и композициями согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего описания дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению».

[00139] В некоторых вариантах реализации представленное соединение или его композицию вводят в комбинации с другими противораковыми, цитотоксическими или химиотерапевтическими агентами нуждающемуся в этом пациенту.

[00140] В некоторых вариантах реализации противораковые или химиотерапевтические агенты, используемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, метформин, фенформин, буформин, иматиниб, нилотиниб, гефинитиб, сунитиниб, карфилзомиб, салиноспирамид А, ретиноевую кислоту, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид, азатиоприн, меркаптопурин, доксифлуридин, фторурацил, гемцитабин, метотрексат, тиогуанин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, этопозид, тенипозид, тафлупозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, актиномицин, доксорубицин, даунорубицин, валрубицин, идарубицин, эпирубицин, пликамицин, митомицин, митоксантрон, мелфалан, бусульфамид, капецитабин, пеметрексед, эпотилоны, 13-цис-ретиноевую кислоту, 2-CdA, 2-хлордезоксиаденозин, 5-азациитидин, 5-фторурацил, 5-ФУ, 6-меркаптопурин, 6-МП, 6-ТГ, 6-тиогуанин, абраксан, Аккутан (Accutane®), Актиномицин-D, Адриамицин (Adriamycin®), Адруцил (Adrucil®), Афинитор (Afinitor®), Агрилин (Agrylin®), Ала-Корт (Ala-Cort®), Алдеслейкин, Алемтузумаб, ALIMTA, Алитретиноин, Alkaban-AQ®, Алкеран (Alkeran®), полностью транс-ретиноевую кислоту, Интерферон-Альфа, Альтретамин, Амептерин, Амифостин, Аминоглутетимид, Анагредид, Анандрон (Anandron®), Анастрозол, Арабинозилцитозин, Ара-Ц, Аранесп (Aranesp®), Аредиа (Aredia®), Аримидекс (Arimidex®), Аромазин (Aromasin®), Арранон (Arranon®), триоксид мышьяка, Арзерпа (Arzerra™), Аспаргиназа, АТРА, Авастин (Avastin®), Азациитидин, BCG, BCNU, Бендамустин, Бевацизумаб, Бексаротен, BEXXAR®, Бикалутамид, BiCNU, Бленоксан (Blenoxane®), Блеомицин, Бортезомиб, Бусульфамид, Бусульфамид (Busulfex®), C225, Лейковорин кальция, Кампат (Campath®), Камптосар (Camptosar®), Камптотецин-11, Капецитабин, Casac™, Карбоплатин, Кармустин, Кармустин капсула-имплантат, Казодекс (Casodex®), CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Церубидин (Cerubidine®), Цетуксимаб, Хлорамбуцил, Цитроворум Фактор, Кладрибин, Кортизон, Космеген (Cosmegen®), CPT-11, Цитадрен (Cytadren®), Cytosar-U®, Цитоксан (Cytosan®), Дакарбазин, Дакоген, Дактиномицин, Дарбепозитин Альфа, Дазатиниб, Дауномицин, Даунорубицин Гидрохлорид, Даунорубицин липосомальный, ДауноКсом (DaunoXome®), Декадрон, Децитабин, Дельта-Кортеф (Delta-Cortef®), Дельтасон (Deltasone®), Денилейкин, Дифтитокс, Депоцит (DepoCyt™), Дексаметазон, Дексаметазон ацетат,

Дексаметазон натрия фосфат, Дексазон, Декстразоксан, DHAD, DIC, Диодекс, Доцетаксел, Доксил (Doxil®), Доксорибицин, Доксорибицин липосомальный, Дроксия (Droxia™), DTIC, DTIC-Dome®, Дуралон (Duralone®), Эфудекс (Efudex®), Элигард (Eligard™), Элленс (Ellence™), Элоксатин (Eloxatin™), Эльспар (Elspar®), Эмцит (Emcyt®), Эпирубицин, Эпозтин Альфа, Эрбитукс, Эрлотиниб, L-аспарагиназу Egrwinia, Эстрамустин, Этиол, Этопофос (Etoporphos®), Этопозид Фосфат, Эулексин (Eulexin®), Эверолимус, Эвиста (Evista®), Эксеместан, Фарестон (Fareston®), Фаслодекс (Faslodex®), Фемара (Femara®), Филграстим, Флоксуридин, Флудара (Fludara®), Флударабин, Фторплекс (Fluoroplex®), Фторурацил, Фторурацил (крем), Флуоксиместерон, Флутамид, Фолиновая кислота, FUDR®, Фулвестрант, Г-КСФ, Гефинитиб, Гемцитабин, Гемтузумаб, озогамин, Гемзар Гливек (Gemzar Gleevec™), Gliadel® Wafer, ГМ-КСФ, Гозерелин, Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Галогентестин (Halotestin®), Герцептин (Herceptin®), Гексадрол, Гексален (Hexalen®), Гексаметилмеламин, НММ, Гикамтин (Nuscamtin®), Гидреа (Hydrea®), Гидрокорт Ацетат (Hydrocort Acetate®), Гидрокортизон, Гидрокортизон Натрий Фосфат, Гидрокортизон Натрий Сукцинат, Гидрокортон Фосфат, Гидроксимочевина, Ибритумомаб, Ибритумомаб, Тиуксетан, Идамицин (Idamycin®), Идарубицин Ифекс (Idarubicin Ifex®), ИФН-альфа, Ифосфамид, IL-11, IL-2, Иматиниб мезилат, Имидазол Карбоксамид, Интерферон альфа, Интерферон Альфа-2b (конъюгат ПЭГ), Интерлейкин-2, Интерлейкин-11, Intron A® (интерферон альфа-2b), Иресса (Iressa®), Иринотекан, изотретиноин, Иксабепилон, Иксемпра (Ixempra™), Кидролаза (Kidrolase®), Ланакорт (Lanacort®), Лапатиниб, L-аспарагиназа, LCR, Леналидомид, Летрозол, Лейковорин, Лейкеран, Лейкин (Leukine™), Лейпорид, Леурокрестин, Леустатин (Leustatin™), липосомальный Ara-C, Liquid Pred®, Ломустин, L-PAM, L-Сарколизин, Лупрон (Lupron®), Лупрон Депо (Lupron Depot®), Матулан (Matulane®), Максидекс, Мехлорэтамин, Мехлорэтамид гидрохлорид, Медралон (Medralone®), Медрол®, Мегас®, Мегестрол, Мегестрол Ацетат, Мелфалан, Меркаптопурин, Месна, Меснекс (Mesnex™), Метотрексат, Метотрексат Натрия, Метилпреднизолон, Метикортен (Meticorten®), Митомицин, Митомицин-Ц, Митоксантрон, М-Преднизол (M-Prednisol®), МТС, МТХ, Мустарген (Mustargen®), Мустин, Мутамицин (Mutamycin®), Милеран (Myleran®), Милоцел (Mylocel™), Милотарг (Mylotarg®), Навелбин (Navelbine®), Неларабин, Неосар (Neosar®),

Неуласта (Neulasta™), Неймега (Neumega®), Нейпоген (Neupogen®), Нексавар (Nexavar®), Ниладрон (Nilandron®), Нилотиниб, Нилутамид, Нипент (Nipent®), Nitrogen Mustard, Новалдекс (Novaldex®), Новантрон (Novantrone®), Энплейт, Октреотид, Октреотид ацетат, Офатумумаб, Онкоспар (Oncospar®), Онковин (Oncovin®), Онтак (Ontak®), Онксал (Onxal™), Опрелвекин, Орапред (Orapred®), Оразон (Orasone®), Оксалиплатин, Паклитаксел, Паклитаксел, связанный с белками, Памидронат, Панитумумаб, Панретин (Panretin®), Параплатин (Paraplatin®), Пазопаниб, Педиапред (Pediapred®), ПЭГ Интерферон, Пэгаспаргаза, ПЭГ филгарстим, ПЭГ-ИНТРОН (PEG-INTRON™), ПЭГ-L-аспарагиназа, ПЕМЕТРЕКСЕД, Пентостатин, Фенилаланин Мустард, Палтинол (Platinol®), Палтинол-AQ (Platinol-AQ®), Преднизолон, Преднизон, Прелон (Prelone®), Прокарбазин, ПРОКРИТ (PROCRIT®), Пролейкин (Proleukin®), имплантат Пролифепроспан 20 с Кармустином, Пуринтол (Purinethol®), Ралоксифен, Ревлимид (Revlimid®), Реуматрекс (Rheumatrex®), Ритуксан (Rituxan®), Ритуксимаб, Роферон-А (Roferon-A®) (Интерферон альфа-2а), Ромиплостим, Рубекс (Rubex®), Рубидомицина гидрохлорид, Сандостатин (Sandostatin®), Сандостатин ЛАР (Sandostatin LAR®), Сарграмостим, Солу-Кортеф (Solu-Cortef®), Солу-Медрол (Solu-Medrol®), Сорафениб, Спрайсел (SPRYCEL™), STI-571, Стрептозоцин, SU11248, Сунитиниб, Сутент (Sutent®), Тамоксифен, Тарцева (Tarceva®), Таргретин (Targretin®), Тасигна (Tasigna®), Таксол (Taxol®), Таксотер (Taxotere®), Темодар (Temodar®), Темозоломид, Темсиролимуc, Тенипозид, ТЕСПА, Талидомид, Таломид (Thalomid®), ТераЦис (TheraCys®), Тиогуанин, Тиогуанин Таблоид (Thioguanine Tabloid®), Тиофосфоамид, Тиоплекс (Thioplex®), Тиотепа, TICE®, Топосар (Teposar®), Топотекан, Торемифен, Торисел (Torisel®), Тозитумомаб, Трастузумаб, Треанда (Treanda®), Третиноин, Трексалл (Trexall™), Тризенокс (Trisenox®), TSPA, ТАЙКЕРБ (TYKERB®), VCR, Вектибикс (Vectibix™), Велбан (Velban®), Велкад (Velcade®), Вепезид (VePesid®), Везаноид (Vesanoid®), Виадур (Viadur™), Видаза (Vidaza®), Винбластин, Винбластина сульфат, Винкасар PFS (Vincasar Pfs®), Винкристин, Винорелбин, Винорелбин тартрат, VLB, VM-26, Вориностат, Вотриент, VP-16, Вумон (Vumon®), Кселода (Xeloda®), Заносар (Zanosar®), Зевалин (Zevalin™), Зинекард (Zinecard®), Золадекс (Zoladex®), золедроновую кислоту, Золинзу (Zolinza), Зомета (Zometa®) или комбинации любых из вышеуказанных.

[00141] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент может быть введен вместе с соединением согласно настоящему описанию для лечения

пролиферативного нарушения согласно настоящему описанию. В контексте настоящего описания термин «иммуноонкологический агент» относится к агенту, который эффективен в улучшении, стимулировании и/или активации иммунного ответа у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение иммуноонкологического агента вместе с соединением согласно настоящему описанию имеет синергический эффект в лечении рака.

[00142] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию вводят последовательно перед введением иммуноонкологического агента. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию вводят одновременно с иммуноонкологическим агентом. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию вводят последовательно после введения иммуноонкологического агента.

[00143] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию может быть введено в единый состав с иммуноонкологическим агентом.

[00144] Иммуноонкологический агент может представлять собой, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, или биологический препарат, или малую молекулу (small molecule). Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, но не ограничиваются ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

[00145] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала у Т-клеток, оба из которых приводят к усилению антиген-специфического Т-клеточного ответа.

[00146] Определенные стимулирующие и ингибирующие молекулы являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одно из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другое семейство мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство ФНО-молекул, которые связываются

с распознаваемыми членами семейства рецепторов ФНО, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00147] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL -10, ТФР- β , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины) или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток с целью стимуляции иммунного ответа.

[00148] В некоторых вариантах реализации комбинация соединений согласно настоящему описанию и иммуноонкологического агента может стимулировать Т-клеточные иммунные реакции. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин -1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00149] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист ингибирующих рецепторов на клетках НК или агонист активирующего рецептора на клетках НК. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист иммуноглобулинподобного рецептора клеток киллеров (KIR), такой как лирилумаб.

[00150] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, который ингибирует или снижает число макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R), такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00151] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из антагонистических агентов, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующие агенты, которые ослабляют сигнал через ингибирующие рецепторы, антагонисты и один или более агентов, которые системно увеличивают частоту противоопухолевых Т-клеток, агенты, которые преодолевают отдельные иммунносупрессивные пути внутри опухоли или микроокружения (например, блокируют связывание с ингибирующим рецептором (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют регуляторные Т-клетки (например, применением моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаб) или путем истощения связанных с микрогранулами антител к CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или восстанавливают/предотвращают энергию Т-клеток или их истощение) и агенты, которые запускают врожденную иммунную активацию и/или воспаление в локализациях опухоли.

[00152] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антагонист CTLA-4 представляет собой антитело-антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист CTLA-4 представляет собой EPBOY (ипилидумаб) или тремелидумаб.

[00153] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывается с рецептором программируемой смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 представляет собой антитело-антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист PD-1 представляет собой ОПДИВО (ниволумаб), КИТРУДА (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент может представлять собой пидилизумаб (СТ-011). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, называемого AMP-224.

[00154] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-L1 представляет собой антитело-антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMC-936559 (WO2007/005874) и MCB0010718C (WO2013/79174).

[00155] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антагонист LAG-3 представляет собой антитело-антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антитело к LAG3 представляет собой BMC-986016 (WO10/19570, WO14/08218), или IMP-731, или IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00156] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах реализации агонист CD137 (4-1BB) представляет собой антитело-агонист CD137. В некоторых вариантах реализации антитело к CD137 представляет собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[00157] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах реализации агонист GITR представляет собой антитело-агонист GITR. В некоторых вариантах реализации GITR антитело представляет собой BMC-986153, BMC-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) или МК-4166 (WO11/028683).

[00158] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист IDO. В некоторых вариантах реализации антагонист IDO представляет собой INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), индоксимод или NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00159] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах реализации агонист OX40 представляет собой антитело-агонист OX40. В некоторых вариантах реализации OX40 антитело представляет собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

[00160] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой антитело-антагонист OX40. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO06/029879).

[00161] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах реализации агонист CD40 представляет собой антитело-агонист CD40. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антагонист CD40 представляет собой антитело-антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации CD40 антитело представляет собой лукатумумаб или дацетузумаб.

[00162] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах реализации агонист CD27 представляет собой агонистическое CD27 антитело. В некоторых вариантах реализации CD27 антитело представляет собой варилумаб.

[00163] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

[00164] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой абаговомаб, адекватумумаб; афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMC-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаба озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилиз, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

[00165] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. Например, антитела, блокирующие ось ингибирования PD-1 и PD-L1, могут запускать активированные опухолерепрессивные Т-клетки, а также в клинических исследованиях было продемонстрировано, что они индуцируют устойчивый противоопухолевый ответ в возрастающем числе гистологических срезов опухолей, включая некоторые типы опухолей, которые традиционно не считают восприимчивыми к иммунотерапии. См., например, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8 Антитело к PD-1 ниволумаб (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, также известное как ONO-4538, MDX1106 и BMC-936558), показало потенциал для улучшения общей выживаемости у пациентов с почечно-клеточной карциномой (ПКР), у которых возникло прогрессирование заболевания в течение, после или до антиангиогенной терапии.

[00166] В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий лекарственный препарат специфично индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Одобренные иммуномодулирующие лекарственные препараты, которые можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (Pomalyst®, Celgene); леналидомид (Revlimid®, Celgene); ингенол мебутат (Picato®, LEO Pharma).

[00167] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина выбрана из сипулейцел-Т (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), которая одобрена для лечения симптоматического или минимально симптоматического метастатического устойчивого к кастрации рака предстательной железы (гормонально-рефрактерный); и талимоген лагерпарепвек (Imlygic®, BioVex/Amgen, ранее известный как T-VEC), генетически модифицированная онколитическая вирусная терапия, одобренная для лечения неоперабельных кожных, подкожных и узловых поражений в меланом. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из онколитической вирусной терапии, такой как пексастимоген девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/прежде Jennerex Biotherapeutics), вирус осповакцины, лишенный тимидинкиназы (ТК), сконструированный для экспрессии ГМ-КСФ при гепатоцеллюлярной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареопреп (Реолизин (Reolysin®), Oncolytics Biotech), вариант респираторных кишечных «сиротских» вирусов (реовирус), который не реплицируется в клетках, которые не активированы RAS, при множестве раковых заболеваний, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легкого (НМКЛ) (NCT00861627); энаденотуцирев (NG-348, PsiOxus, прежде известный как ColoAd1), аденовирус, сконструированный для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагментов антител, специфичных в отношении белка Т-клеточного рецептора CD3, при раке яичников (NCT02028117); метастатические или распространенные эпителиальные опухоли, такие как при колоректальном раке, раке мочевого пузыря, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и раке слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/прежде Oncos), аденовирус, сконструированный для экспрессии ГМ-КСФ, при меланоме (NCT03003676); и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-

ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы осповакцины, сконструированные для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкоронидазы или бета-гал/натрий-йодидного симпортера человека (hNIS), соответственно, были изучены при перитонеальном карциноматозе (NCT01443260); раке фаллопиевой трубы, раке яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус сконструированный для экспрессии ГМ-КСФ, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

[00168] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из JX-929 (SillaJen / ранее Jennerex Biotherapeutics), вируса осповакцины с дефицитом ТК и вируса осповакцины с дефицитом вирусного фактора роста, сконструированных для экспрессии цитозиндезаминазы, которая способна превращать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарство 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax / ранее Oncos), пептидные иммунотерапевтические агенты, нацеленные на трудно поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), сконструированный аденовирус, обозначенный: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; и вирус везикулярного стоматита (VSV) VSV-GP (ViraTherapeutics), сконструированный для экспрессии гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно сконструирован для экспрессии антигенов, предназначенных для повышения антиген-специфического ответа CD8⁺-Т-клеток.

[00169] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой Т-клетку, сконструированную для экспрессии химерного антигенного рецептора, или CAR. Т-клетки, сконструированные для экспрессии такого химерного антигенного рецептора, обозначаются как CAR-Т-клетки.

[00170] CAR были сконструированы так, что состоят из связывающих доменов, которые могут быть получены из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, специфических в отношении антигенов клеточной мембраны, слитых с эндодоменами, которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора (ТКР), такие как CD3-дзета сигнальный домен от ТКР, которые способны генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. При связывании с антигеном такие CAR встраиваются в эндогенные сигнальные пути в клетке-эффекторе и генерируют активирующие сигналы, подобные тем, которые инициированы комплексом ТКР.

[00171] Например, в некоторых вариантах реализации CAR-T-клетка является одной из тех, которые описаны в патенте США 8,906,682 (июнь; полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки), который описывает CAR-T-клетки, сконструированные таким образом, что они содержат внеклеточный домен, имеющий антигенсвязывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета цепи Т-клеточного рецепторного комплекса (такой как дзета цепь CD3). В случае экспрессии в Т-клетках CAR способен перенаправлять распознавание антигена на основании специфичности к связыванию антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. На данный момент проводится более 200 клинических исследований с применением CAR-T для широкого ряда показаний. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

[00172] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой активатор ретиноевого орфанного рецептора γ (ROR γ t). ROR γ t представляет собой фактор транскрипции с ключевой ролью в дифференцировке и поддержании эффекторных субпопуляций типа 17 CD4⁺ (Th17) и CD8⁺ (Tc17) Т-клеток, а также дифференцировке естественных субпопуляций иммунных клеток, выделяющих IL-17, таких как клетки НК. В некоторых вариантах реализации активатор ROR γ t представляет собой LYC-55716 (Lycera), который в данный момент проходит оценку в клинических исследованиях при лечении солидных опухолей (NCT02929862).

[00173] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой агонист или активатор толл-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 представляет собой иммуностимулирующий CpG, который изучают при В-клеточной, фолликулярной и других лимфомах (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который изучают при плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02124850) и раке яичников (NCT02431559).

[00174] Другие иммуноонкологические агенты, которые можно применять в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMC-663513, Bristol-Myers Squibb), анти-CD137 моноклональное антитело; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), анти-CD27 моноклональное антитело; BMC-986178 (Bristol-Myers Squibb), анти-OX40

моноклональное антитело; лирилумаб (IPH2102/BMC-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), анти-KIR моноклональное антитело; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) анти-NKG2A моноклональное антитело; и экаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), анти-MMP9 антитело; МК-4166 (Merck & Co.), анти-GITR моноклональное антитело.

[00175] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент выбран из элутузумаба, мифамуртида, агониста или активатора толл-подобного рецептора и активатора ROR γ t.

[00176] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий лекарственный препарат представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 15 (rhIL-15). rhIL-15 был исследован в клинической практике в качестве терапии при меланоме и почечно-клеточной карциноме (NCT01021059 и NCT01369888) и лейкозах (NCT02689453). В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах реализации иммунотерапевтическое средство на основе IL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), конденсированный комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15 в комплексе с растворимой связывающей белок IL-15 альфа-цепью рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который был изучен в клинических исследованиях 1-й фазы при меланоме, почечно-клеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах реализации рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

[00177] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов, описанных в источнике Jerry L. Adams ET. AL., “Big opportunities for small molecules in immuno-oncology,” *Cancer Therapy* **2015**, Vol. 14, pages 603-622, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из примеров, описанных в таблице 1 публикации Jerry L. Adams и соавторов. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой малую молекулу, нацеленную на иммуноонкологическую мишень, выбранную из мишеней, которые приведены в таблице 2

публикации Jerry L. Adams и соавторов. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой являющийся малой молекулой агент, выбранный из агентов, которые приведены в таблице 2 публикации Jerry L. Adams и соавторов.

[00178] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из являющихся малыми молекулами иммуноонкологических агентов, описанных в источнике Peter L.Toogood, “Small molecule immuno-oncology therapeutic agents,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, Vol. 28, pages 319-329, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, нацеленный на пути согласно описанию в публикации Peter L. Toogood.

[00179] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов, которые описаны в источнике Sandra L.Ross et al., “Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing”, *PLoS ONE* 12(8): e0183390, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®). В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к CD19/CD3. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к EGFR/CD3. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, которые выделяют цитокины, индуцирующие повышение экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на клетках-«соседях» (bystander cells). В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, что приводит к индуцированию лизиса клеток-«соседей». В некоторых вариантах реализации клетки-«соседи» расположены в солидных опухолях. В некоторых вариантах реализации лизируемые клетки-«соседи» находятся вблизи BiTE®-активированных Т-клеток. В некоторых вариантах клетки-«соседи» включают отрицательные по опухоли-ассоциированному антигену (ОАА)

раковые клетки. В некоторых вариантах клетки-«соседи» включают отрицательные по рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) раковые клетки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой инфильтрующие опухоль Т-клетки, выращенные (expanded) ex-vivo. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструкцию на основе биспецифичного антитела или химерные антигенные рецепторы (CAR), которые напрямую связывают Т-клетки с опухоль-ассоциированными поверхностными антигенами (ОАА).

[00180] В некоторых вариантах реализации совместно с соединениями согласно настоящему изобретению может быть введена комбинация 2 или более терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации совместно с соединениями согласно настоящему изобретению может быть введена комбинация 3 или более терапевтических агентов.

[00181] Другие иллюстративные агенты-ингибиторы согласно настоящему изобретению также могут быть объединены и включают, без ограничения: витамины и биологически активные добавки, противораковые вакцины, терапию при нейтропении (например, G-CSF, филграстим, ленограстим), терапию при тромбоцитопении (например, переливание крови, эритропоэтин), ингибиторы киназы PI3 (PI3K), ингибиторы MEK, ингибиторы mTOR, ингибиторы CPT1, активаторы AMPK, ингибиторы PCSK9, ингибиторы сайт-1-протеазы SREBP, ингибиторы HMG КоА-редуктазы, антиэметики (например, антагонисты рецептора 5-HT₃, антагонисты дофамина, антагонисты рецептора NK1, антагонисты гистаминовых рецепторов, каннабиноиды, бензодиазепины или антихолинергетики), терапию при болезни Альцгеймера, такую как Aricept® и Exelon®; терапию при болезни Парк инсона, такую как L-ДОФА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (РС), такие как интерферон-бета (например, Avonex® и Rebif®), Сорахоне® и митоксантрон; терапию для лечения астмы, такую как альбутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы ФНО, антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1 RA), азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и

иммунодепрессивные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинстеразы, ингибиторы МАО, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол, и агенты против болезни Паркинсона; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины, фибраты, ингибиторы всасывания холестерина, секвестранты желчных кислот и ниацин; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические агенты и факторы роста; агенты для лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин; и противодиабетические агенты, такие как бигуаниды (метформин, фенформин, буформин), тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон, троглитазон), производные сульфонилмочевины (толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (миглитол, акарбоза), инкретиномиметики (эксенатид, лираглутид, таспоглутид), аналоги гастринингибиторного пептида, ингибиторы DPP-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин), аналоги амилина (прамлинтид), инсулин и аналоги инсулина.

[00182] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую композицию вводят в комбинации с десенсибилизирующими агентами, моноклональными или поликлональными антителами или лекарственными средствами на основе мРНК.

[00183] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания, нарушения или состояния путем введения нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов. Такие дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой малые молекулы или рекомбинантные биологические агенты и включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен,

этодолак (Лодин®) и целекоксиб, колхицин (Колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобные, пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (Улорик®), сульфасалазин (Азулфидин®), противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин (Плаквенил®) и хлорохин (Арален®), метотрексат (Ревматрекс®), соли золота, такие как ауротиоглюкоза (Солганал®), ауротиомалат (Миокризин®) и ауранофин (Ридаура®), Д-пеницилламин (Депен® или Купримин®), азатиоприн (Имуран®), циклофосфамид (Цитоксан®), хлорамбуцил (Лейкеран®), циклоспорин (Сандиммун®), лефлуномид (Арава®) и «анти-ФНО» агенты, такие как этанерцепт (Энбрел®), инфликсимаб (Ремикад®), голимумаб (Симпони®), цертолизумаб регол (Цимзия®) и адалимумаб (Хумира®), «анти-IL-1» агенты, такие как анакинра (Кинерет®) и рилонацепт (Аркалист®), канакинумаб (Иларис®), анти-Jak ингибиторы, такие как тофацитиниб, антители, такие как ритуксимаб (Ритуксан®), «анти-T-клеточные» агенты, такие как абатацепт (Оренсия®), «анти-IL-6» агенты, такие как тоцилизумаб (Актемра®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (Синвиск® или Гиалган®), моноклональные антители, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (Кальцийпарин® или Ликвемин®) и варфарин (Коумадин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (Ломотил®) и лоперамид (Имодиум®), агенты, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алозетрон (Лотронекс®), лубипростон (Амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (МираЛакс®), Дульколак®, Корректол® и Сенекот®, антихолинергетики или противоспазматические средства, такие как дицикломин (Бентил®), Сингулар®, агонисты бета-2, такие как альбутерол (Вентолин® HFA, Провентил® HFA), левальбутерол (Ксопенекс®), метапротеренол (Алупент®), пирбутерола ацетат (Максаир®), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерол ксинафоат (Серевент®) и формотерол (Форадил®), антихолинергетические агенты, такие как ипратропия бромид (Атровент®) и тиотропий (Спирива®), ингаляционные кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионата (Бекловент®, Qvar®, и Вансерил®), триамцинолон ацетонид (Азмакорт®), моментазон (Астманекс®), будесонид (Пульмокорт®) и флунизолид (Аэробид®), Афвиар®, Симбикорт®, Дулера®, кромолин натрия (Интал®), метилксантины, такие как теофиллин (Тео-Дур®, Theolair®, Сло-бид®, Унифил®, Тео-24®) и аминофиллин, антители IgE, такие как омализумаб (Ксолар®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как

зидовудин (Ретровир®), абакавир (Зиаген®), абакавир/ламивудин (Эпзиком®), абакавир/ламивудин/зидовудин (Тризивир®), диданозин (Видекс®), эмтрицитабин (Эмтрива®), ламивудин (Эпивир®), ламивудин/зидовудин (Комбивир®), ставудин (Зерит®), и залцитабин (Гивид®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (Рескрипторг®), эфавиренз (Сустива®), невирапин (Вирамун®) и этравирин (Интеленс®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (Виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Реатаз®), дарунавир (Презиста®), фосампренавир (Лексива®), индинавир (Криксиван®), лопинавир и ритонавир (Калетра®), нелфинавир (Вирацепт®), ритонавир (Норвир®), саквинавир (Фортоваза® или Инвираза®) и типранавир (Аптивус®), ингибиторы проникновения в клетку, такие как энфувиртид (Фузеон®) и маравирок (Селзенстри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (Изентресс®), доксорубицин (Гидродаунорубицин®), винкристин (Онковин®), бортезомиб (Велкад®) и дексаметезон (Декадрон®) в комбинации с леналидомид (Ревлимид®) или любой их комбинации(й).

[00184] В некоторых вариантах реализации представленное соединение вводят в комбинации с противовирусным агентом, включающим в себя, например, ацикловир, пенцикловир, цидофовир, идоксуридин, зидовудин, рибаварин, амантадин, фоскарнет, диданозин, ацикловир, ганцикловир, цидофовир, залцитабин, римантадин, калацикловир, фамцикловир, абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин, зидовудин, зидовудин-ламивудин, ТРИЗИВИР (зидовудин, ламивудин, абакавир), ЭПЗИКОМ (абакавир-ламивудин), ТРУВАДА (тенофовир-эмтрицитабин), эфавиренз, невирапин и делавирдин, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир-ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир. В некоторых вариантах реализации противовирусные агенты представляют собой противогриппозный агент, включая, например, римантадин, амантадин, озелтамивир и занамивир.

[00185] Данные дополнительные агенты можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединения настоящего изобретения, как часть многократного режима дозирования. В качестве альтернативы данные агенты могут являться частью единичной лекарственной формы, объединенной совместно с соединением согласно настоящему изобретению в единой композиции. При введении как части многократного режима дозирования два активных агента можно вводить одновременно, последовательно или с

разницей во времени между друг другом, обычно с разницей в пять часов между друг другом.

[00186] В контексте настоящего описания термин «комбинация», «объединенный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или совместно в единичной дозированной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единичная дозированная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

[00187] Количество обоих, предложенного соединения и дополнительного терапевтического агента (в композициях, содержащих дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с носителями для получения единичной дозированной лекарственной формы, могут меняться в зависимости от получающего лечение субъекта и конкретного режима введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению следует изготавливать так, чтобы могла быть введена доза предложенного изобретения 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00188] В указанных композициях, содержащих дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Таким образом, количество дополнительного терапевтического агента в такой композиции будет меньше, чем оно необходимо при монотерапии с использованием только данного терапевтического агента. В такой композиции может быть введена доза дополнительного терапевтического агента 0,01 - 100 мкг/кг массы тела/сутки.

[00189] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, будет не больше чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в раскрытой в настоящем изобретении композиции будет находиться в диапазоне примерно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего

в композиции, содержащей данный агент в качестве единственного терапевтического активного агента.

[00190] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов. Терапевтический агент может быть введен совместно с соединением согласно настоящему изобретению или может быть введен до или после введения соединения согласно настоящему изобретению. Подходящие терапевтические агенты описаны более подробно ниже. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с промежутком вплоть до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5, часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов перед терапевтическим агентом. В других вариантах реализации соединение формулы **I** может быть введено с промежутком вплоть до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после терапевтического агента.

[00191] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

ПРИМЕРЫ

[00192] Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых иллюстративных вариантах реализации соединения получают в соответствии со следующими общими методиками. Следует понимать, что хоть общие способы отражают синтез определенных соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, можно применять ко всем соединениям, а также подклассам и формам каждого из соединений, описанных в настоящем описании.

Пример 1А

DRE-анализ репортерного гена люциферазы

[00193] AHR связывается с чувствительными к диоксину элементами (от англ. dioxin responsive elements, DRE), расположенными выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности AHR является активация репортерного гена, такого как ген люциферазы, расположенного ниже одного или нескольких элементов DRE. Активность люциферазы будет отражать активацию и ингибирование AHR в клетках, экспрессирующих его репортер.

[00194] Линию клеток мыши Нера1-6 или Нера-1c1c7 или другую линию клеток мыши с DRE-люциферазным репортером, либо стабильно, либо временно трансфицированную, высевали в среды в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° С в CO₂-инкубаторе. Аналогично, линию клеток человека НерG2 или другую линию клеток человека с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° С в CO₂-инкубаторе.

[00195] На следующий день добавляли активирующий AHR лиганд, такой как TCDD, кинуренин, ITE (метиловый эфир 2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоксилата), VAF347, BNF (бета-нафтофлавон), FICZ (6-формилиндола(3,2-b)карбазол или другие лиганды AHR, совместно с антагонистом AHR или без него.

[00196] Клетки инкубировали в течение 4, 15 или 24 часов или другого промежутка времени и затем лизировали для определения активности люциферазы в качестве регистрируемого показателя активации или ингибирования AHR. Люциферазу определяли с помощью коммерческого набора, такого как набор Promega Luciferase, или любого набора или реагентов, которые обеспечивают субстрат-люциферин для определения активности люциферазы. Уровень люциферазы при добавлении только активирующего лиганда соответствовал максимальному сигналу, в то время как люцифераза без лиганда соответствовала минимальному сигналу. Значения IC₅₀ определяли как концентрацию, которая ингибирует половину активности люциферазы.

[00197] В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ в диапазоне 5-20 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ ≤ 5 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ ≤ 1 мкМ. В некоторых

вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0,1$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0,01$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0,001$ мкМ.

Пример 1В

DRE-анализ репортерного гена люциферазы (альтернативный способ)

[00198] АНР связывается с чувствительными к диоксину элементами (DRE), расположенными выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности АНР является активация репортерного гена, такого как ген люциферазы, расположенного ниже одного или нескольких элементов DRE. Активность люциферазы будет отражать активацию и ингибирование АНР в клетках, экспрессирующих его репортер.

[00199] Линию клеток мыши Heral-6 или Hера-lclс7 или другую линию клеток мыши с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° С в CO₂-инкубаторе, или соединение и агонист были добавлены во время посева. Аналогичным образом, линию клеток человека HерG2 или другую линию клеток человека с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37° С в CO₂-инкубаторе, или соединение и агонист были добавлены во время посева.

[00200] В то время, когда клетки высевает, или после инкубации в течение ночи добавляли активирующий АНР лиганд, такой как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоксилат сложный метиловый эфир), VAF347, BNF (бета-нафтофлавон), FICZ (6-формилиндоло(3,2-b)карбазол или другие лиганды АНР, совместно с антагонистом АНР или без него.

[00201] Клетки инкубировали в течение 4, 15 или 24 часов или другого промежутка времени и затем лизировали для определения активности люциферазы в качестве регистрируемого показателя активации или ингибирования АНР. Люциферазу определяли с помощью коммерческого набора, такого как набор Promega Luciferase, или любого набора или реагентов, которые обеспечивают субстрат-люциферин для определения активности люциферазы. Уровень люциферазы при добавлении только активирующего лиганда

соответствовал максимальному сигналу, в то время как люцифераза без лиганда соответствовала минимальному сигналу. Значения IC_{50} определяли как концентрацию, которая ингибирует половину активности люциферазы. Анализируемые соединения и их значения IC_{50} показаны в таблице 2 ниже.

[00202] В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC_{50} в диапазоне 5-20 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 5$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 1$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0,1$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0,01$ мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения $IC_{50} \leq 0,001$ мкМ.

[00203] Активность определенных соединений согласно настоящему изобретению, полученная в результате анализа указанным выше методом, представлена в таблице 2 ниже.

[00204] В таблице 2 значения IC_{50} представлены как А, В, С и D, причем А представляет собой $IC_{50} < 0,5$ мкМ; В представляет собой диапазон IC_{50} от 0,5 до 1,0 мкМ; С представляет собой диапазон IC_{50} от 1,0 до 1,5 мкМ; и D представляет собой $IC_{50} > 1,5$ мкМ.

Таблица 2. Значения IC_{50} для выбранных соединений, проанализированных в соответствии с примером 1В.

<u>Соединени</u> <u>е</u>	<u>IC_{50}</u>	<u>Соединени</u> <u>е</u>	<u>IC_{50}</u>
I-1	D	I-2	D
I-3	D	I-4	A
I-5	D	I-6	D
I-7a	D	I-7b	C
I-8a	C	I-8b	C
I-9	A	I-10	A
I-11	A	I-12	C
I-13a	D	I-13b	D
I-14	C	I-15a	D
I-15b	D	I-16	D
I-17	B	I-18	A
I-19	D	I-20a	C
I-20b	A	I-21	D
I-22	A	I-23	A
I-24a	D	I-24b	D
I-25a	A	I-25b	A

I-26a	D	I-26b	D
I-27a	D	I-27b	D
I-29a	D	I-29b	D
I-30	B	I-31	A
I-32a	A	I-32b	A
I-33	A	I-34a	D
I-34b	D	I-35a	C
I-35b	B	I-36a	D
I-36b	D	I-37a	B
I-37b	A	I-38	A
I-39	D	I-40	D
I-41a	A	I-41b	A
I-42a	A	I-42b	A
I-43	D	I-44a	D
I-45	C	I-44b	D
I-47	A	I-48a	D
I-48b	D	I-49	D
I-50	D	I-51	A
I-52	B	I-53	B
I-54	D	I-55a	D
I-55b	D	I-56a	A
I-56b	A	I-58	A
I-59	A	I-60a	D
I-60b	A	I-61a	A
I-61b	B	I-62a	D
I-62b	D	I-63a	D
I-63b	D	I-64a	A
I-64b	A	I-65a	A
I-65b	A	I-66a	D
I-66b	D		

Пример 1С

Исследование фармакокинетики у мышей

[00205] Составы с ингибитором АНР вводили внутривенно или перорально через желудочный зонд мышам CD-1. Как правило, через 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 и 24 часа после введения дозы кровь собирали и обрабатывали до получения плазмы путем центрифугирования и хранили при -80 °С до проведения анализа.

[00206] К каждому образцу добавляли внутренний стандарт, затем выполняли осаждение белка ацетонитрилом. Осадки отфильтровывали через фильтровальный планшет для удаления фосфолипидов Phree, и полученные образцы анализировали методом

ЖХ/МС/МС. Растворы для построения калибровочной кривой готовили в плазме, как правило с концентрацией от 1,0 нг/мл до 3000 нг/мл, и обрабатывали таким же образом, как и образцы. Анализ образцов обычно проводили на подходящей системе ЖХ/МС/МС, снабженной аналитической колонкой для UPLC, и соединения элюировали с аналитической колонки с помощью градиента 30–95% 0,1% муравьиной кислоты (об./об.) в ACN: 0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде. Масс-спектрометрическое обнаружение исследуемого соединения и внутреннего стандарта проводили с помощью MRM в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Фармакокинетику каждого соединения анализировали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, Сент-Луис, Миссури, США) с помощью некомпартментного анализа.

Пример 1D

Анализ метаболической стабильности в S9 печени мыши *in vitro*

[00207] S9 печени мыши CD-1 были приобретены в компании Corning, или XenoTech LLC, или BioreclamationIVT, LLC, или получены WuXi. До использования клетки хранили при -80 °C в морозильной камере. β -Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP), глюкозо-6-фосфат (G6P), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа из дрожжей (G6PDH), тринатриевая соль уридин-5'-дифосфоглюкуроновой кислоты (UDPGA) и гидрат литиевой соли аденозин-3'-фосфат-5'-фосфосульфата (PAPS) были коммерчески доступны в компании Sigma.

[00208] Соединения разбавляли в ДМСО с получением 10 мМ исходного раствора. 5 мкл этого исходного раствора (10 мМ, ДМСО) разбавляли 45 мкл ДМСО и 450 мкл 50% метанола/воды с получением промежуточного раствора (100 мкМ, 45% MeOH, 10% ДМСО). 50 мкл промежуточного раствора разбавляли 450 мкл 100 мМ фосфатного буфера для получения конечного раствора (10 мкМ, 4,5% MeOH, 1% ДМСО). 10 мкл конечного раствора добавляли к 90 мкл системы S9 печени (конечная концентрация 1 мкМ, 0,45% MeOH, 0,1% ДМСО).

[00209] Исследуемые соединения инкубировали при 37 °C с S9 печени (объединенной от нескольких доноров) в концентрации 1 мкМ в присутствии системы регенерации NADPH, UDPGA и PAPS при концентрации белка S9 1 мг/мл. Образцы, соответствующие моментам времени (0 и 60 минут), отбирали и сразу же смешивали с холодным ацетонитрилом,

содержащим внутренний стандарт (ВС). Образцы анализировали методом ЖХ/МС/МС и исчезновение тестируемых соединений оценивали на основании отношений площадей пиков анализируемого соединения/ВС (без калибровочной кривой). Все образцы вводили и анализировали с использованием ЖХ-МС/МС. Отношения площадей пиков анализируемого соединения/внутреннего стандарта были преобразованы в остаточный процент (остаточный %) с помощью следующего уравнения: остаточный % через 60 мин = (отношение площадей пиков анализируемого соединения к ВС через 60 мин / отношение площадей пиков анализируемого соединения к ВС при $t = 0$) $\times 100\%$.

Пример 1Е

Анализ модуляции Cyp1a1 печени и селезенки мыши *in vivo*

[00210] Мыши C57BL/6, самки в возрасте 6-8 недель, массой примерно 18-20 г, были приобретены в компании Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltd или у других сертифицированных поставщиков и использованы в исследованиях. Условия содержания, питание и состояние здоровья соответствуют правилам содержания животных. В качестве агониста AHR использовали VAG539 (30 мг/кг, перорально), и испытуемые соединения готовили с подходящими переносящими средами, как правило 0,5% метилцеллюлозой).

[00211] Мышам C57BL/6 ($n=3$ на группу) вводили только агонист AHR или агонист AHR и тестируемые соединения. Животных умерщвляли через 4 или 10 часов после введения, после чего их печени и селезенки собирали и затем анализировали с помощью кПЦР. Нормализованную кратность индукции Cyp1a1 определяли путем сравнения количества (ct) mCYP1A1 и mGAPDH в соответствии с уравнением: нормализованная кратность = $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Процент ингибирования рассчитывали в соответствии с уравнением:

$$\left[1 - \frac{\text{средняя нормализованная кратность при введении агониста AHR и соединения}}{\text{средняя нормализованная кратность при введении агониста AHR}} \right] \times 100$$

= % ингибирования

Пример 1F

Исследование на T-клетках

[00212] Т-клетки человека выделяли с помощью CD3-отрицательной селекции после выделения МКПК из крови людей-доноров с помощью центрифугирования в градиенте

плотности фиколла. Один миллион Т-клеток активировали с помощью 25 мкл тетрамера CD3/CD28 (Stemcell) в присутствии или отсутствие соединений в течение 24 часов, после чего среду удаляли и хранили при -80 °С для последующего анализа цитокинов. Затем клетки дважды промывали PBS перед выделением РНК в соответствии с инструкциями производителя для мини-набора RNeasy (Qiagen).

[00213] На основе РНК получали кДНК с использованием VILO-IV RT mastermix (ThermoFisher) и проводили количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (q-RT-PCR) для определения уровней IL-22 (Hs01574154_m1), Cyp1a1 (Hs01054797_g1) и GAPDH (Hs00266705_g1). Данные анализировали с использованием метода ddCT, согласно которому каждый образец сначала нормализуют по конститутивному гену домашнего хозяйства GAPDH, а затем нормализуют по контрольному введению.

[00214] Уровни цитокинов определяли с использованием платформы мезомасштабного анализа (от англ. mesoscale discovery platform, MSD) (K15067L-2) и программного обеспечения для анализа MSD в соответствии с инструкциями производителя.

[00215] CD3/CD28-активированные Т-клетки активируются АНР, как было определено по экспрессии генов и выработке цитокинов. Обработка ингибитором АНР приводит к ингибированию экспрессии генов cyp1a1 и IL-22 и выработки цитокина IL-22. Ингибирование АНР также увеличивает выработку провоспалительного цитокина IL-2.

Пример 1G

Исследование эффективности агонистов АНР и ингибитора контрольной точки анти-PD-1 на модели колоректального рака мыши CT26 у мышей Balb/c

[00216] CT26 представляет собой линию клеток карциномы толстой кишки мыши, полученную из АТСС. Клетки CT26 культивировали в RPMI с добавлением 10% FBS. 5×10⁵ клеток CT26 в 100 мкл PBS подкожно имплантировали самкам мышей Balb/c в возрасте 6-8 недель. Введение для исследования эффективности начинают через 4 дня после имплантации: антагонист АНР вводили перорально, каждый день (QD) в количестве 10 мг/кг в течение 3 недель. Анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) вводили дважды в неделю, внутривентрально (в/б) в дозе 10 мг/кг, всего было 5 доз. Опухоли контролировали путем измерения калипером каждые 2-3 дня, а массу тела измеряли три раза в неделю.

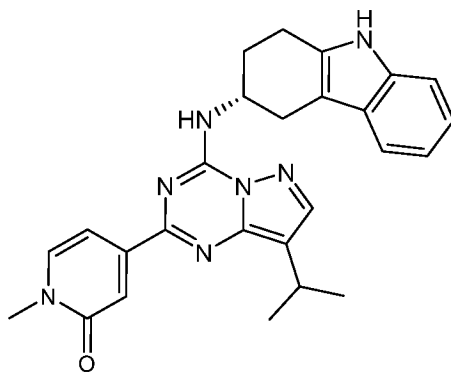
Пример 1Н

Исследование эффективности антагонистов AHR и ингибитора контрольной точки анти-PD-1 на модели меланомы мыши B16-IDO у мышей C57BL/6

[00217] B16-IDO представляет собой линию клеток меланомы мыши, которая была разработана для сверхэкспрессии IDO1 (Holmgaard, 2015 Cell Reports). Клетки B16-IDO культивировали в DMEM с добавлением 10% FBS. 2×10^5 B16-IDO клеток в 50 мкл PBS внутривенно имплантировали самкам мышей C57BL/6 в возрасте 6-8 недель. Введение для исследования эффективности начинают через 7 дней после имплантации. Антагонист AHR вводили перорально, каждый день (QD) в количестве 10 мг/кг в течение 2 недель. Анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) вводили каждые 3 дня, внутривенно (в/в) в дозе 250 мкг/мышь, всего в пяти дозах. Опухоли контролировали путем измерения калипером каждые 2-3 дня, а массу тела измеряли три раза в неделю.

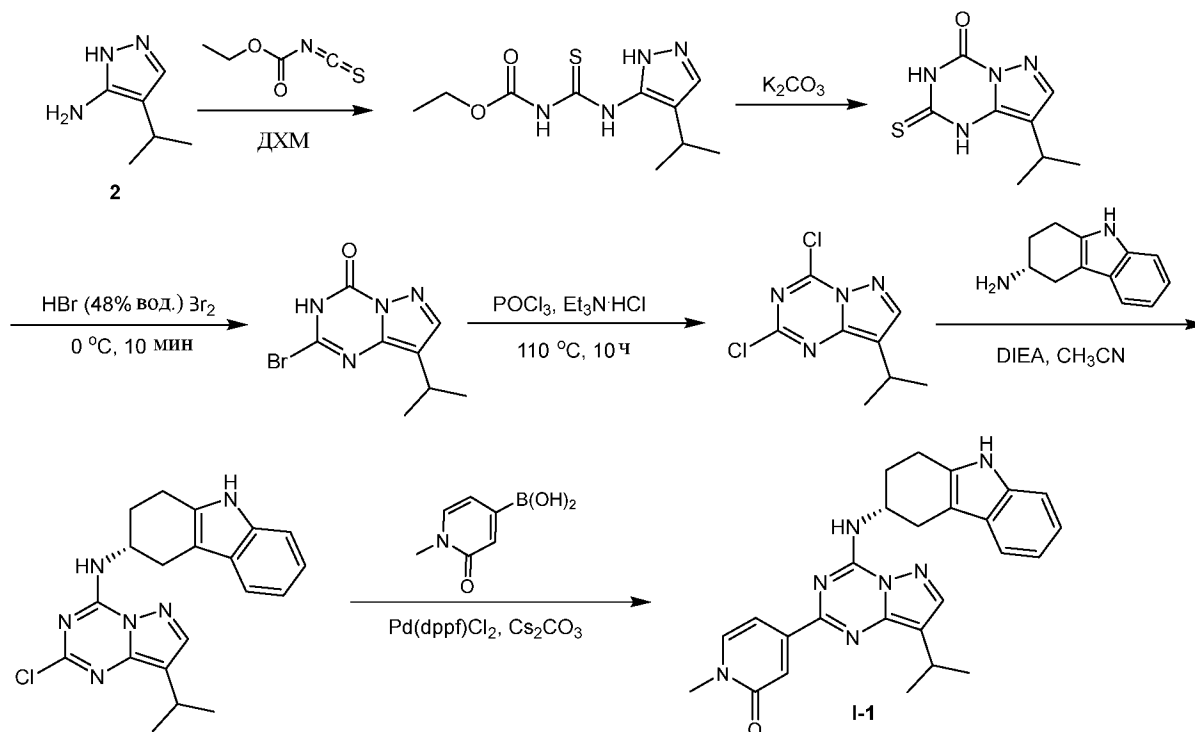
Пример 2

Синтез соединения I-1

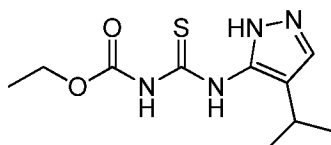


I-1

Схема синтеза:

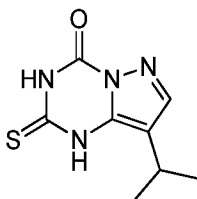


Стадия 1: Этил-N-[(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)карбамотиоил]карбамат



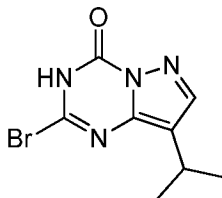
[00218] К раствору 4-изопропил-3H-пиразол-3-аминa (9 г, 71,90 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли этил-N-(тиоксометил)карбамат (7,54 г, 57,52 ммоль, 6,80 мл, 0,8 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. После концентрирования к остатку добавляли ПЭ/ЕtОAc (10/1, 150 мл) и перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и остаток на фильтре промывали ПЭ/ЕtОAc (10/1, 30 мл x 2), сушили под вакуумом, в результате чего получали этил-N-[(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)карбамотиоил]карбамат (12 г, 42,13 ммоль, выход 58,6%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,47 (s, 1H), 4,28 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,92-2,78 (m, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 257,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 8-Изопропил-2-тиоксо-1*H*-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он



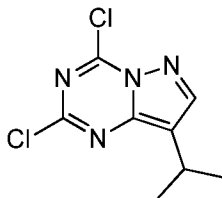
[00219] К суспензии этил-*N*-[(4-изопропил-1*H*-пиразол-5-ил)карбамотиоил]карбамата (12 г, 42,13 ммоль, 1 экв.) в MeCN (300 мл) добавляли K₂CO₃ (17,47 г, 126,40 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и доводили pH до 7-8 с использованием AcOH. Растворители упаривали и остаток суспендировали в воде (500 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (30 мл x 2) и сушили, в результате чего получали 8-изопропил-2-тиоксо-1*H*-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он (8,5 г, 38,41 ммоль, выход 91,2%, чистота 95%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,83 (s, 1H), 3,04 (td, *J* = 6,9, 13,9 Гц, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 211,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-Бром-8-изопропил-3*H*-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он



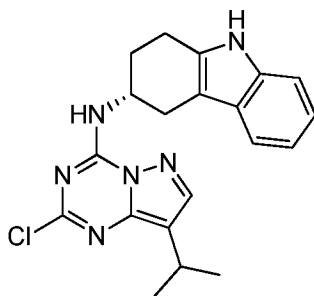
[00220] К раствору 8-изопропил-2-тиоксо-1*H*-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-она (0,9 г, 4,07 ммоль, 1 экв.) в 48% водном растворе HBr (100 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям добавляли раствор Br₂ (1,30 г, 8,13 ммоль, 419,26 мкл, 2 экв.) в 48% водном растворе HBr (20 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Смесь вливали в ледяную H₂O (200 мл), нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора Na₂CO₃, pH раствора доводили до 7-8. Смесь подвергали экстракции EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 2-бром-8-изопропил-3*H*-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он (1 г, 2,76 ммоль, выход 67,9%, чистота 71%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,93 (ушир. s, 1H), 3,23-3,07 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 257,0, 259,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2,4-Дихлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



[00221] Раствор 2-бром-8-изопропил-3*H*-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-она (900 мг, 2,49 ммоль, 1 экв.), Et₃NHCl (1,03 г, 7,46 ммоль, 3 экв.) и POCl₃ (141,5 г, 922,83 ммоль, 85,76 мл, 371,28 экв.) перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли ДХМ (20 мл) и затем вливали в ледяную воду (50 мл). Смесь подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; силикагелевая флэш-колонка 20 г SepaFlash®, элюент 0~20% Этилацетат/Петролейный эфирградиент 30 мл/мин, ТСХ: (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5)), в результате чего получали 2,4-дихлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (650 мг, 2,25 ммоль, выход 90,5%, чистота 80%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,17 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 231,1, 233,1 [M+H]⁺.

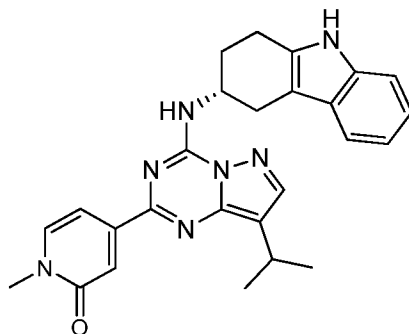
Стадия 5: (3*R*)-*N*-(2-Хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00222] К раствору 2,4-дихлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (650 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (20 мл) добавляли DIEA (872,48 мг, 6,75 ммоль, 1,18 мл, 3 экв.) и (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (419,12 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный материал

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 10/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,5), в результате чего получали (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (700 мг, 1,81 ммоль, выход 80,5%, чистота 98,6%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,84 (ушир. s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,83 (ушир. s, 1H), 3,29 (dd, J = 4,9, 15,4 Гц, 1H), 3,20 (td, J = 6,9, 13,8 Гц, 1H), 3,04-2,83 (m, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 381,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 4-[8-Изопропил-4-[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-ил]-1-метилпиридин-2-он (I-1)

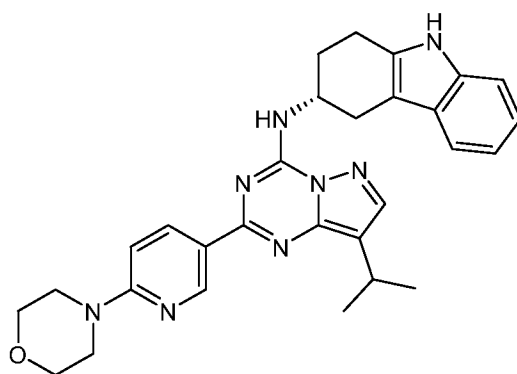


[00223] К смеси (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (80 мг, 207,10 мкмоль, 1 экв.), (1-метил-2-оксо-4-пиридил)бороновой кислоты (158,38 мг, 1,04 ммоль, 5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (202,43 мг, 621,31 мкмоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (16,91 мг, 20,71 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь облучали и перемешивали при 110 °С в течение 0,5 ч под воздействием микроволнового излучения. Смесь концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 15/1, R_f = 0,3), в результате чего получали неочищенный остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 65%-95%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали 4-[8-изопропил-4-[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-ил]-1-метилпиридин-2-он (17,55 мг, 35,67 мкмоль, выход 17,2%, чистота 99,6%, HCl, оптическое вращение: $[\alpha]^{22,1}_D = +11,553$ (MeOH, c = 0,034 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{Na}_2\text{CO}_3$)

δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,36 (dt, $J = 2,7, 4,8$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,14-2,83 (m, 3H), 2,36 (ушир. s, 1H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 454,2 $[M+H]^+$.

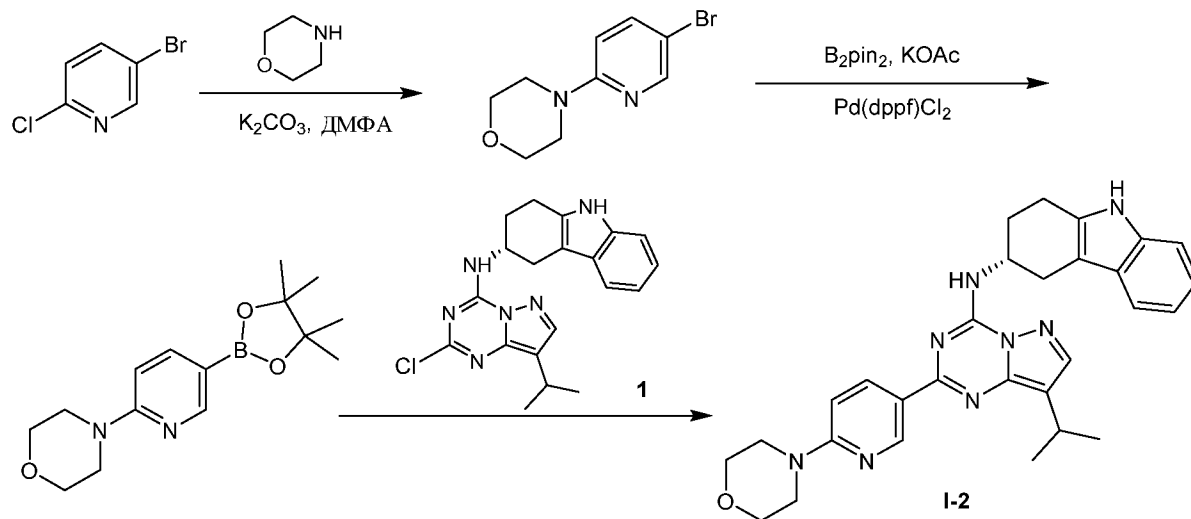
Пример 3

Синтез соединения I-2

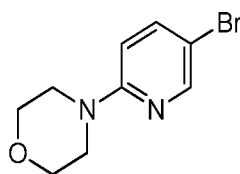


I-2

Схема синтеза:

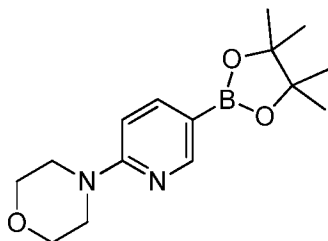


Стадия 1: 4-(5-Бром-2-пиридил)морфолин



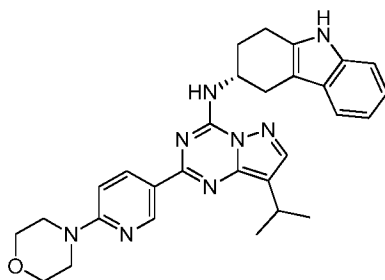
[00224] Смесь 5-бром-2-хлорпиридина (850 мг, 4,42 ммоль, 1 экв.), морфолина (577,21 мг, 6,63 ммоль, 583,04 мкл, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (4,32 г, 13,25 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,5), в результате чего получали 4-(5-бром-2-пиридил)морфолин (420 мг, 1,64 ммоль, выход 37,2%, чистота 95%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,19 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,6, 8,9 Гц, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,79 (d, *J* = 5,1 Гц, 4H), 3,44 (d, *J* = 4,9 Гц, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 243,0, 245,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]морфолин



[00225] Смесь 4-(5-бром-2-пиридил)морфолина (370 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (403,89 мг, 1,59 ммоль, 1,1 экв.), KOAc (425,70 мг, 4,34 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (118,08 мг, 144,59 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; силикагелевая флэш-колонка 12 г SepaFlash®, элюент 0~30% Этилацетат/Петролейный эфирградиент со скоростью 40 мл/мин, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,4), в результате чего получали 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]морфолин (380 мг, 1,18 ммоль, выход 81,5%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,53 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,7, 8,6 Гц, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,56 (d, *J* = 5,1 Гц, 4H), 1,28-1,23 (m, 12H); ЭР-ЖХМС *m/z* 291,2 [M+H]⁺.

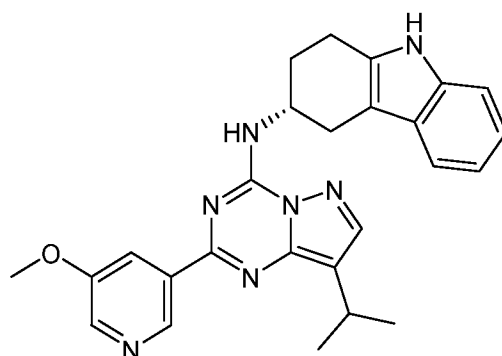
Стадия 3: (3*R*)-*N*-[8-Изопропил-2-(6-морфолино-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-2)



[00226] Смесь (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9 - тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (100 мг, 258,88 мкмоль, 1 экв.), 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]морфолина (250,39 мг, 776,64 мкмоль, 3 экв.), Cs₂CO₃ (253,04 мг, 776,64 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (18,94 мг, 25,89 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) в атмосфере N₂. Плотную закрытую пробирку нагревали при 110 °С в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6), в результате чего получали продукт в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[8-изопропил-2-(6-морфолино-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (50,7 мг, 87,18 мкмоль, выход 33,7%, чистота 100%, 2 HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,95 (dd, *J* = 2,1, 9,7 Гц, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,79-3,73 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 3H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 509,3 [M+H]⁺.

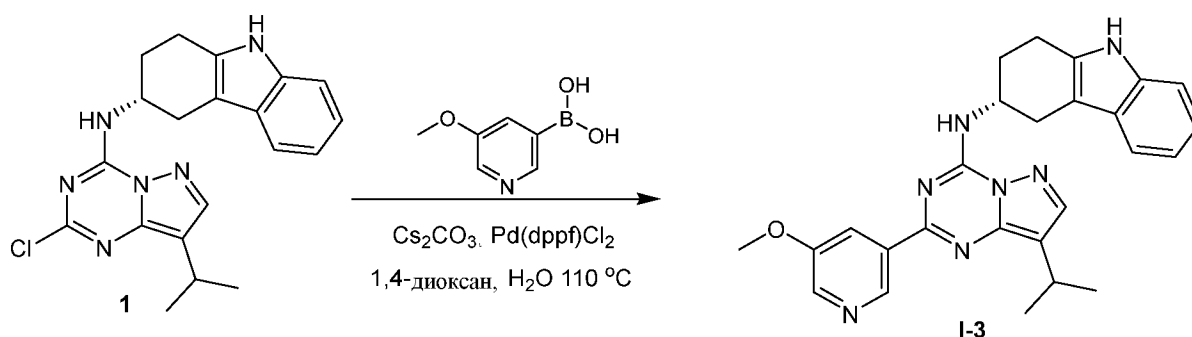
Пример 4

Синтез соединения I-3

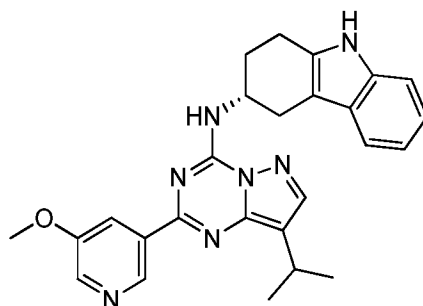


I-3

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[8-Изопропил-2-(5-метокси-3-пиридил)пиазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-3)



[00227] Смесь (3R)-N-(2-хлор-8-изопропилпиазоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9 - тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (70 мг, 181,22 мкмоль, 1 экв.), (5-метокси-3-пиридил)бороновой кислоты (83,15 мг, 543,65 мкмоль, 3 экв.), Cs₂CO₃ (177,13 мг, 543,65 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (13,26 мг, 18,12 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл) в атмосфере N₂. Плотную закрытую пробирку нагревали при 110 °C в течение 30 мин под воздействием микроволнового излучения. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с

помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,6), в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[8-изопропил-2-(5-метокси-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (25,42 мг, 48,28 мкмоль, выход 26,6%, чистота 100%, 2 HCl, оптическое вращение ($[\alpha]^{23,2_D}$ = +35,783, (MeOH, $c=0,059$ г/100мл))) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,28 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 454,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5

Синтез соединения I-4

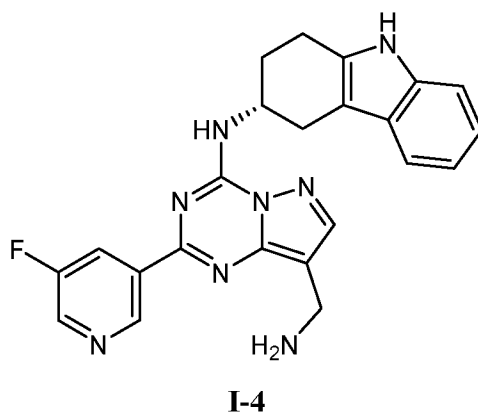
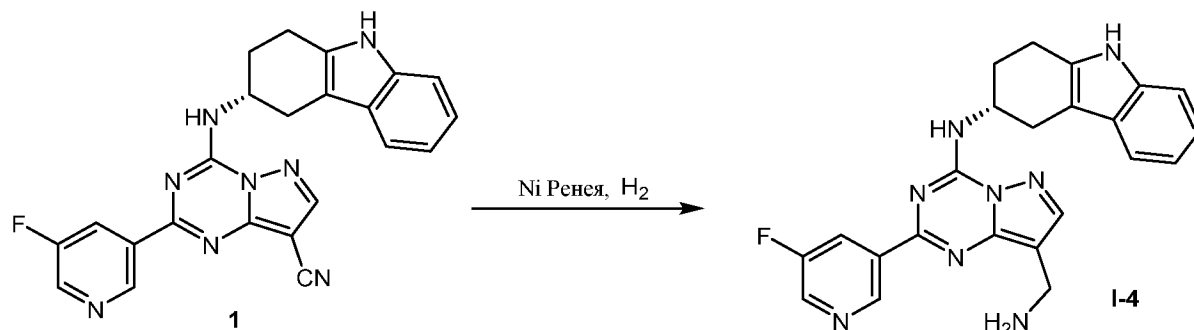
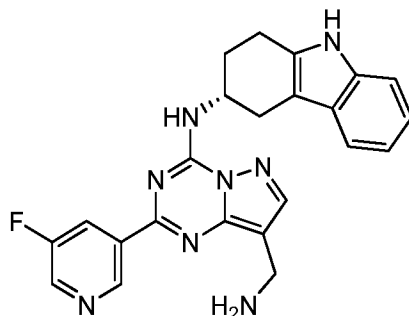


Схема синтеза:



Стадия 1: (3*R*)-*N*-[8-(Аминометил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-

a)[1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-4)



[00228] К раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрила (100 мг, 218,17 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Ni Ренея и NH₃·H₂O (27,31 мг, 218,17 ммоль, 30,01 мл, чистота 28%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в атмосфере H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)). Смесь фильтровали, промывали MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм *5 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25% - 55%, 7 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (*3R*)-*N*-[8-(аминометил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (25 мг, 46,48 ммоль, выход 21,3%, чистота 100%, 3HCl, оптическое вращение ([α]^{23,9}_D = +30,552, (MeOH, c=0,040 г/100мл))) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,82-8,74 (m, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,18-2,91 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 412,2 [M-NH₃+H]⁺.

Пример 6

Синтез соединения I-5

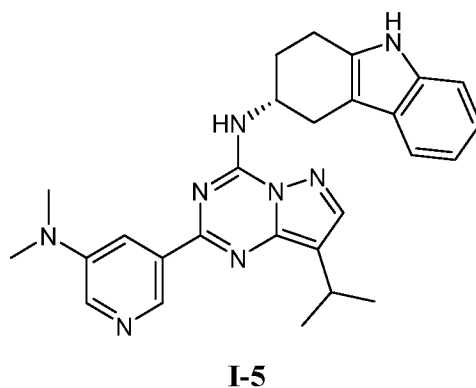
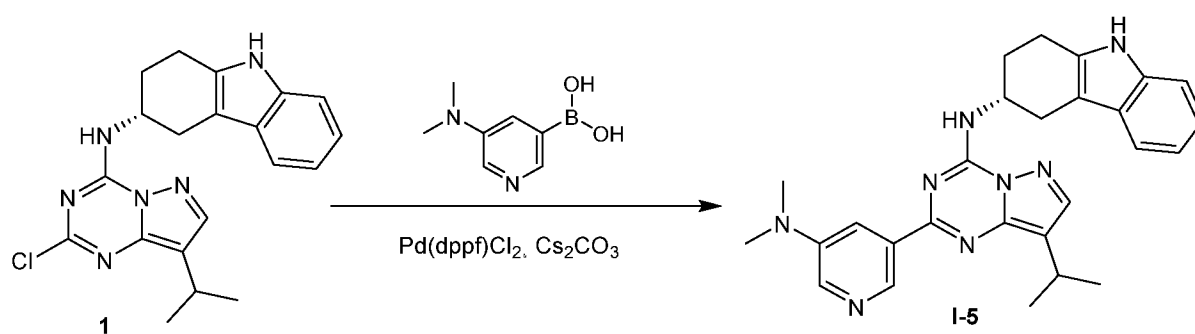
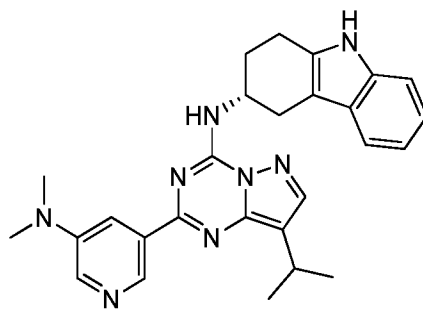


Схема синтеза:



Стадия 1: (3*R*)-*N*-[2-[5-(Диметиламино)-3-пиридил]-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (**I-5**)

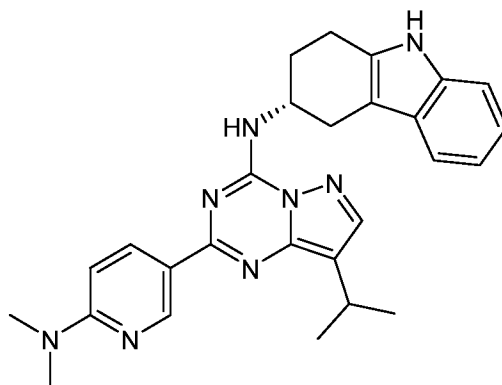


[00229] К раствору (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (60 мг, 155,33 ммоль, 1 экв.) и [5-(диметиламино)-3-пиридил]бороновой кислоты (51,56 мг, 310,65 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (11,37 мг, 15,53 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (151,83 мг, 465,98 ммоль, 3,0 экв.). Смесь продували посредством N₂ в течение 1 мин и перемешивали при 110°C в течение 0,5 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали

остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/2, R_f = 0,29) и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40% - 70%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-[5-(диметиламино)-3-пиридил]-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (49,05 мг, 85,08 мкмоль, выход 54,8%, чистота 99,9%, 3HCl, оптическое вращение ($[\alpha]^{23,0}_D = +58,214$, (MeOH, $c=0,099$ г/100мл))) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,58 (ушир. s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,12 (s, 6H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 467,3 $[M+H]^+$.

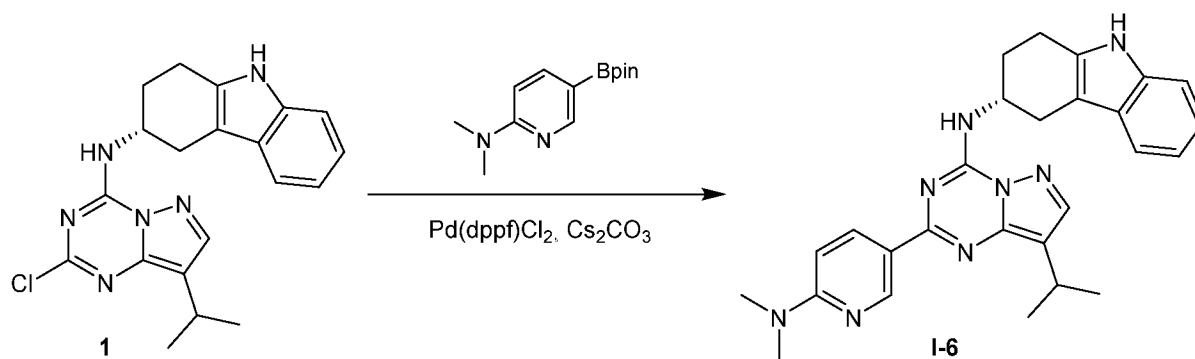
Пример 7

Синтез соединения I-6

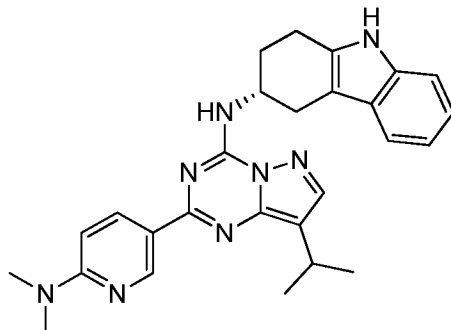


I-6

Схема синтеза:



Стадия 1: (3*R*)-*N*-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-6)



[00230] К смеси (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (80 мг, 207,10 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин-2-амин (51,39 мг, 207,10 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (202,43 мг, 621,30 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (15,15 мг, 20,71 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 0,5 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Xtimate C18 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45% - 75%, 8 мин), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-[6-(диметиламино)-3-пиридил]-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (50,43 мг, 92,63 ммоль, выход 44,7%, чистота 99,1%, 2HCl, [α]^{23,2}_D = + 117,135 (MeOH, с = 0,100 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,82 (dd, *J* = 2,0, 9,5 Гц, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,30 (s, 6H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,06-2,82 (m, 3H), 2,42-2,13 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 467,3 [M+H]⁺.

Пример 8

Синтез соединения I-7a, I-7b и I-7c

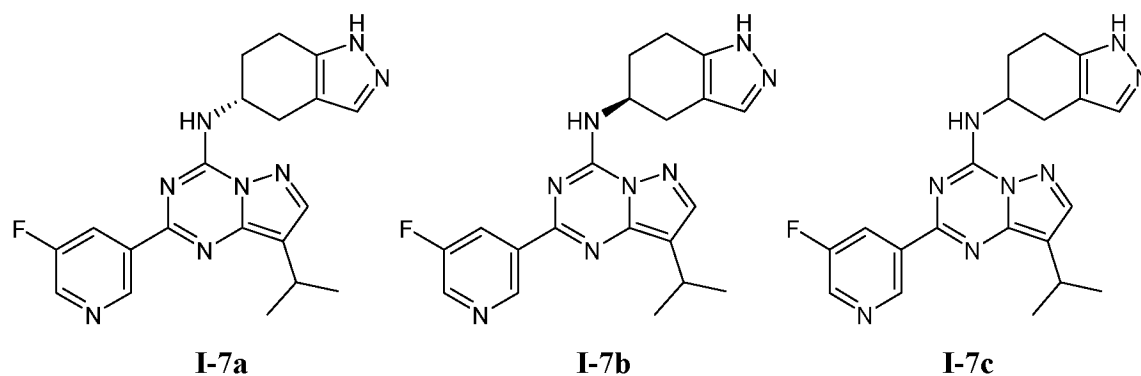
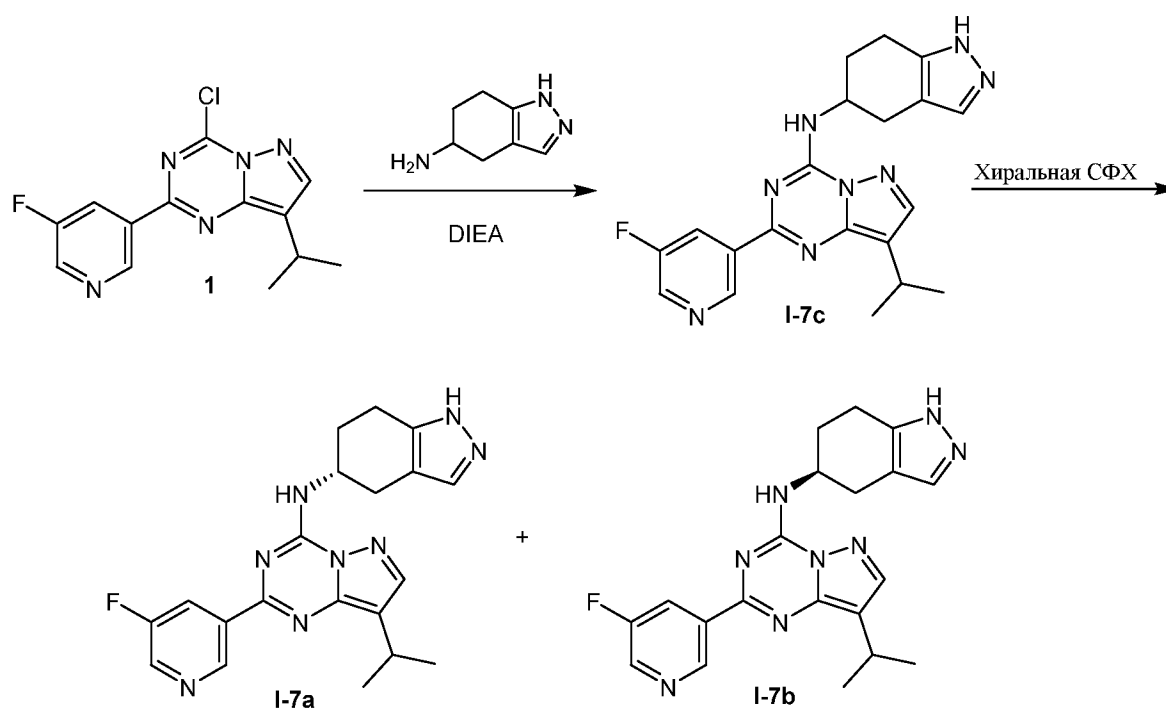
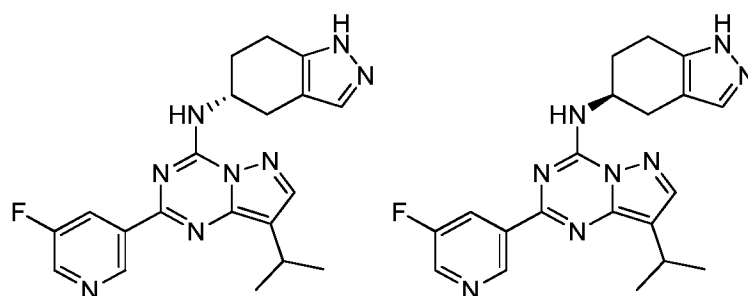


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-5-ил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-амин (I-7a) & 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-5-ил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-амин (I-7b)



[00231] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина (150 мг, 500,84 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (323,64 мг, 2,50 ммоль, 436,17 мкл, 5 экв.) и 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-5-амин (110,49 мг, 525,88 мкмоль, 1,05 экв., 2HCl). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 4/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20), в результате чего получали целевой продукт, который отделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC(250мм *30мм,5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 50% - 50%) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (86,21 мг, 218,14 мкмоль, выход 43,6%, чистота 99,3%, СФХ: R_t = 3,953 мин, ЭИ = 100,0% и $[\alpha]^{22,7}_D$ = +2,795, CHCl₃, *c* = 0,103 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,48-8,39 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,88-4,75 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,78 (dd, *J* = 7,5, 15,3 Гц, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 393,2 [M+H]⁺ и другой энантиомер (85,9 мг, 218,89 мкмоль, выход 43,7%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 4,485 мин, ЭИ = 97,18% и $[\alpha]^{22,8}_D$ = -5,324, CHCl₃, *c* = 0,113 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,44 (td, *J* = 2,2, 9,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,81 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,36-3,16 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,78 (dd, *J* = 7,7, 15,2 Гц, 1H), 2,38-2,16 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 393,2 [M+H]⁺.

Пример 9

Синтез соединений I-8a, I-8b и I-8c

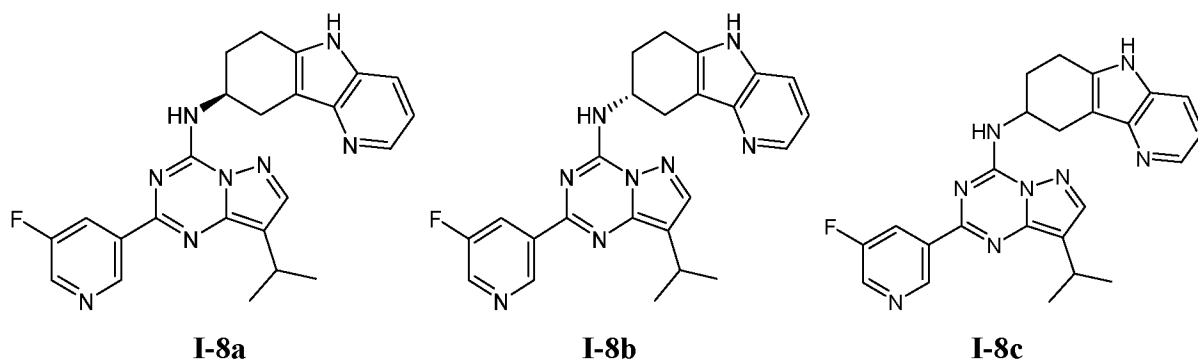
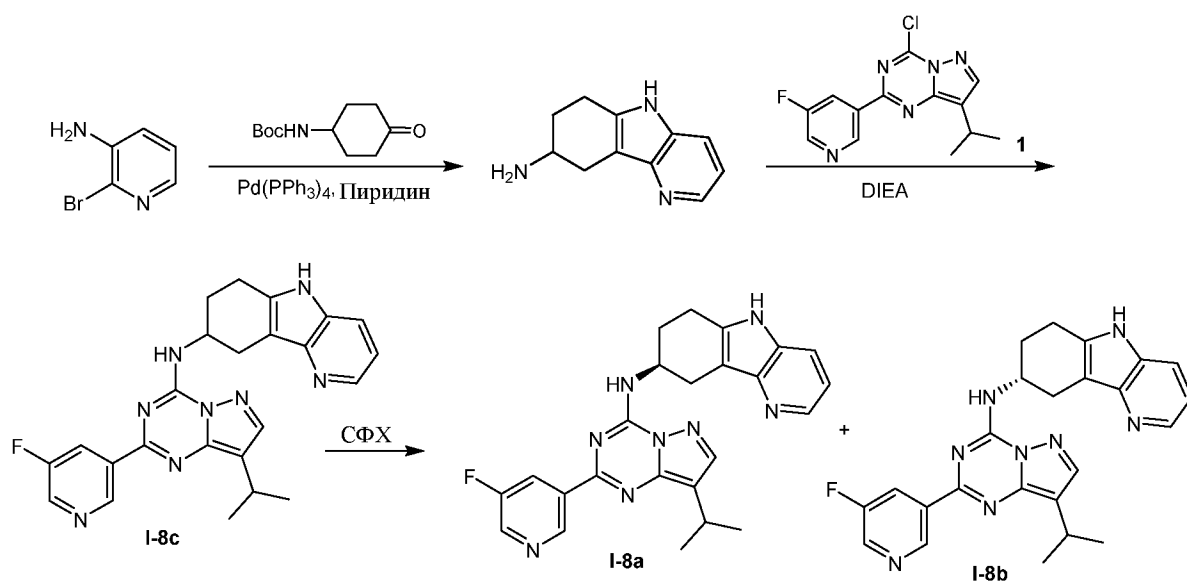
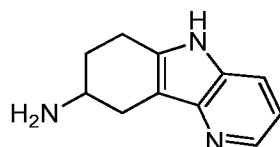


Схема синтеза:



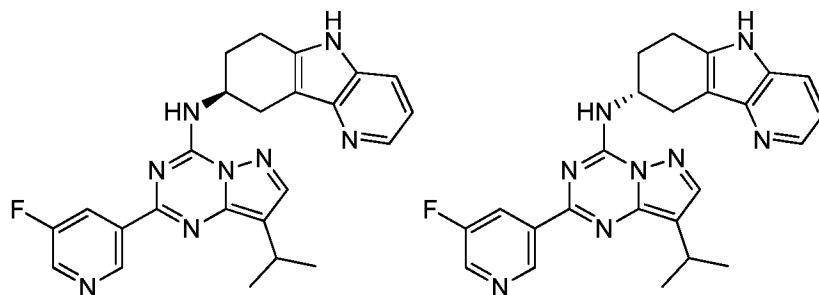
Стадия 1: 6,7,8,9-Тетрагидро-5H-пиrido[3,2-b]индол-8-амин



[00232] Раствор 2-бромпиридин-3-амина (1 г, 5,78 ммоль, 1 экв.) в пиридине (3,5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (333,96 мг, 289,00 мкмоль, 0,05 экв.) и *трет*-бутил-*N*-(4-оксоциклогексил)карбамата (1,48 г, 6,94 ммоль, 1,48 мл, 1,2 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и затем продували посредством N_2 в течение 1 мин. Плотную закрытую пробирку нагревали при 160 °С в течение 2,5 ч под воздействием микроволнового излучения (12 бар). Смесь концентрировали и затем добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (50 мл x 3). Объединенные водные слои

концентрировали, растворяли в EtOH (50 мл). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под давлением, в результате чего получали 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*b*]индол-8-амин (1 г, 4,27 ммоль, выход 73,9%, чистота 80,0%) в виде черного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,12 (dd, J = 1,2, 4,9 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 1,0, 8,1 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 4,9, 8,1 Гц, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 3,24-3,06 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 188,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: (8*S*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*b*]индол-8-амин (I-8a) и (8*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*b*]индол-8-амин (I-8b)



[00233] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина (150 мг, 501,35 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (15 мл) добавляли DIEA (194,38 мг, 1,50 ммоль, 261,97 мкл, 3 экв.) и 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*b*]индол-8-амин (140,81 мг, 601,62 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,2), в результате чего получали продукт, который очищали с помощью хиральной СФХ (колонок: YMC CHIRAL Amylose-C(250мм*30мм, 5мкм; подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; В%: 55%-55%) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (30 мг, 66,65 мкмоль, выход 13,2%, чистота 98,3%, СФХ: R_t = 1,536 мин, ЭИ = 97,2% и $[\alpha]^{22,7}_D$ = -37,469, MeOH, c = 0,050 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400

МГц, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,56-8,47 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J = 5,1, 8,1$ Гц, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,48 (dd, $J = 5,3, 15,3$ Гц, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,18-2,95 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 443,2 [M+H]⁺; и другой энантиомер (30 мг, 67,80 мкмоль, выход 13,5%, чистота 100%, СФХ: R_t = 1,724 мин, ЭИ = 98,2% и $[\alpha]^{22,7}_D = +41,698$, MeOH, c = 0,051 г/100 мл) получали в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,56-8,46 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J = 5,0, 8,2$ Гц, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 3,48 (dd, $J = 5,4, 15,2$ Гц, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18-2,95 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 443,2 [M+H]⁺.

Пример 10

Синтез соединения I-9

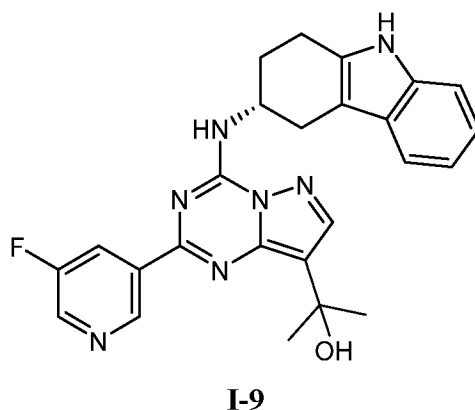
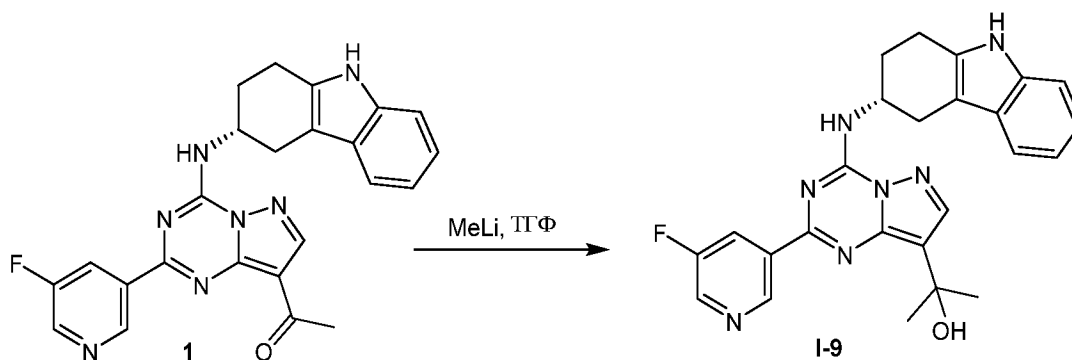
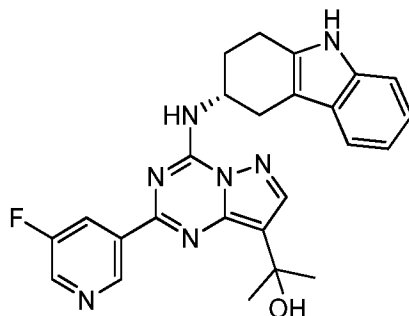


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-

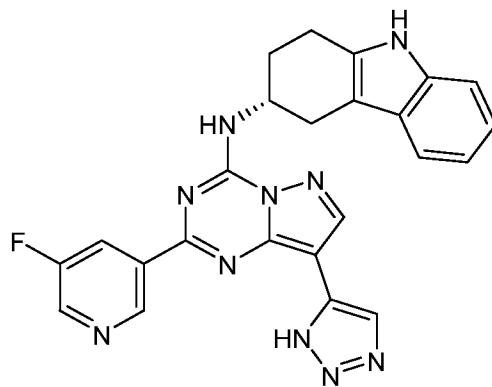
ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]пропан-2-ол (I-9)



[00234] К MeLi (1,4 М, 10 мл, 41,20 экв.) по каплям добавляли раствор 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]этанона (150 мг, 339,78 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) в атмосфере N₂ при -30 °С. Затем смесь перемешивали при -5 °С ~-30 °С в течение 10 минут. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и проводили экстракцию EtOAc (15 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25мм *10мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55% - 85%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали 2-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло [1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]пропан-2-ол (25,34 мг, 51,51 мкмоль, выход 15,2%, чистота 93,0%, $[\alpha]^{23,6}_D = +36,238$ (MeOH, $c = 0,100$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,76 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,3 [M+H]⁺.

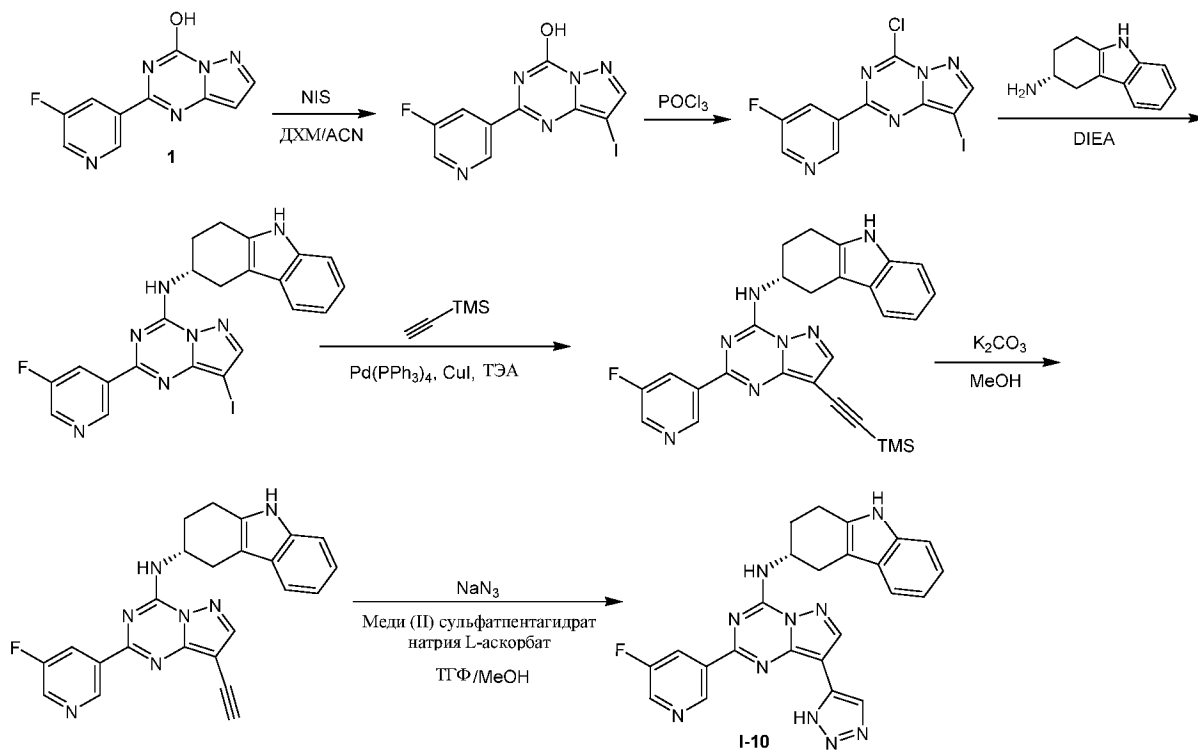
Пример 11

Синтез соединения I-10

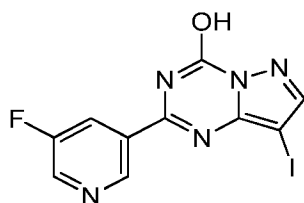


I-10

Схема синтеза:



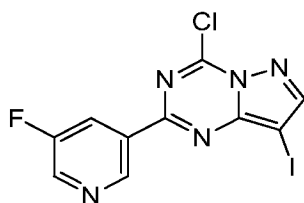
Стадия 1: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



[00235] К раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (4,50 г, 19,46 ммоль, 1 экв.) в ACN (30 мл) и ДХМ (30 мл) добавляли NIS (6,57 г, 29,20 ммоль, 1,5

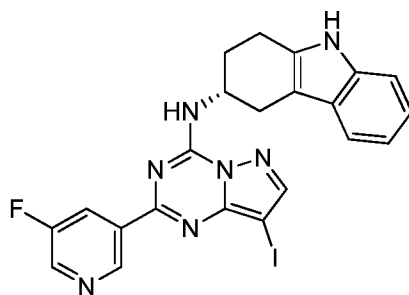
экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и осадок сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (6 г, 15,96 ммоль, выход 82,0%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,33 (ушир. d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 358,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



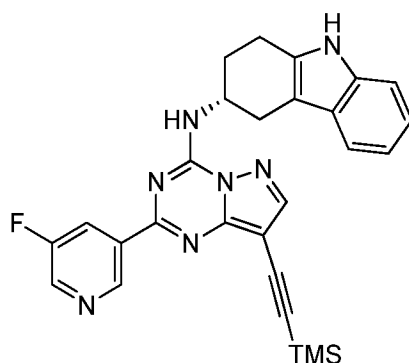
[00236] Раствор 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (5,9 г, 15,70 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (173 мл) перемешивали при 130 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала, что осталось 40% исходного вещества и было обнаружено 42% желаемого соединения. Раствор перемешивали при 130 °С в течение 9 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и затем добавляли ледяную воду (100 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,70), в результате чего получали 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (5 г, 9,99 ммоль, выход 63,6%, чистота 75,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,29 (s, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 375,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: (3R)-N-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



[00237] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (1 г, 2,00 ммоль, 1 экв.), (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (446,38 мг, 2,40 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (774,37 мг, 5,99 ммоль, 1,04 мл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/(EtOAc:ДХМ = 4:1) = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (900 мг, 1,59 ммоль, выход 79,8%, чистота 93,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,83 (*J* = 8,1 Гц, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 526,1 [M+H]⁺.

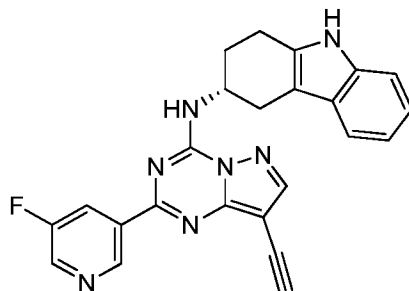
Стадия 4: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-(2-триметилсилилэтинил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00238] Смесь (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (150 мг, 265,55 мкмоль, 1 экв.), CuI (10,11 мг, 53,11 мкмоль, 0,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (30,69 мг, 26,56 мкмоль, 0,1 экв.) и этинил(триметил)силана

(521,65 мг, 5,31 ммоль, 735,76 мкл, 20 экв.) в ТЭА (5 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,25), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-триметилсилилэтинил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (120 мг, 205,80 мкмоль, выход 77,5%, чистота 85,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,53 (ушир. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (*J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 0,31 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 496,2 [M+H]⁺.

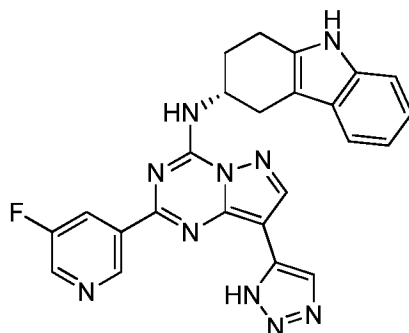
Стадия 5: (3*R*)-*N*-[8-Этинил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00239] К раствору (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-триметилсилилэтинил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (100 мг, 171,50 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли K₂CO₃ (71,11 мг, 514,50 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,25) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (10 мл). Смесь подвергали экстракции ЕtОAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,25), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[8-этинил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (75 мг, 164,72 мкмоль, выход 96,1%, чистота 93,0%) в виде желтого

твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,52 ($J = 7,8$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,82 ($J = 8,1$ Гц, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,07-2,93 (m, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: (3R)-N-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-(1H-триазол-5-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-10)



[00240] Смесь (3R)-N-[8-этинил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (75 мг, 164,72 мкмоль, 1 экв.), натрий;(2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2H-фуран-3-олата (39,16 мг, 197,66 мкмоль, 1,2 экв.), NaN_3 (12,85 мг, 197,66 мкмоль, 1,2 экв.), CuSO_4 (31,55 мг, 197,66 мкмоль, 1,2 экв.) и (2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-3,4-дигидрокси-2H-фуран-5-она (34,81 мг, 197,66 мкмоль, 1,2 экв.) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли ДМФА (2 мл), концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45% - 75%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(1H-триазол-5-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (24,65 мг, 42,81 мкмоль, выход 26,0%, чистота 100,0%, 3HCl, $[\alpha]^{22,3}_{\text{D}} = + 24,965$ (CH_3OH , $c = 0,050\text{g}/100\text{мл}$)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,66 (s, 1H), 9,17-9,76 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12

Синтез соединения I-11

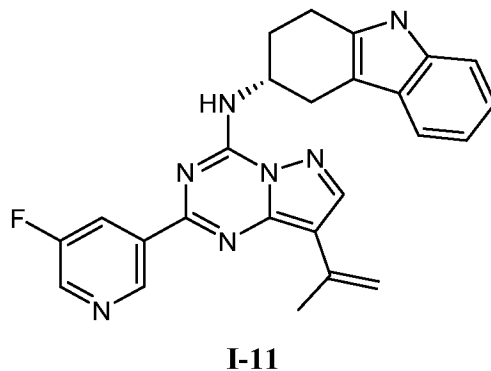
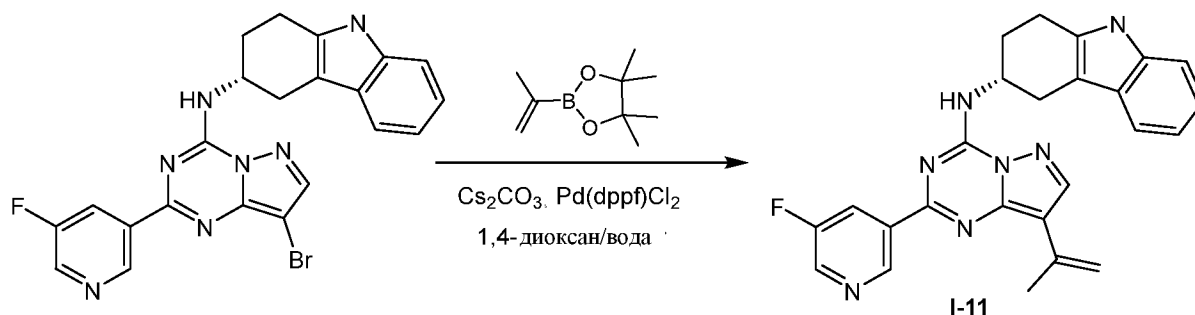
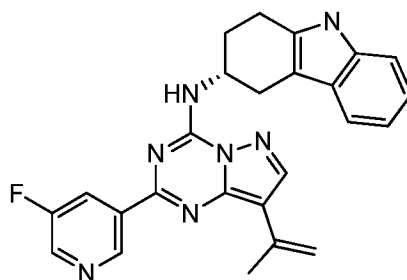


Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропенилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-11)

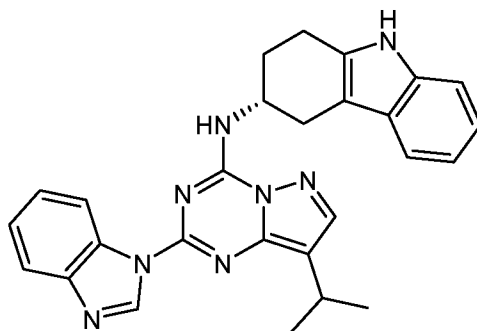


[00241] К раствору (3R)-N-[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (320 мг, 669,01 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (653,93 мг, 2,01 ммоль, 3 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (168,63 мг, 1,00 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (48,95 мг, 66,90 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь дегазировали и продували посредством N₂ три раза и перемешивали при 110 °С в течение 30 мин под

воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), фильтровали через слой целита, сушили над Na₂SO₄ и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропенилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (130 мг, 286,33 мкмоль, выход 42,8%, чистота 96,8%, [α]^{24,7}_D = + 6,152, MeOH, с = 0,100 г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,07-6,89 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 4H), 2,31-2,12 (m, 5H); ЭР-ЖХМС *m/z* 440,2 [M+H]⁺.

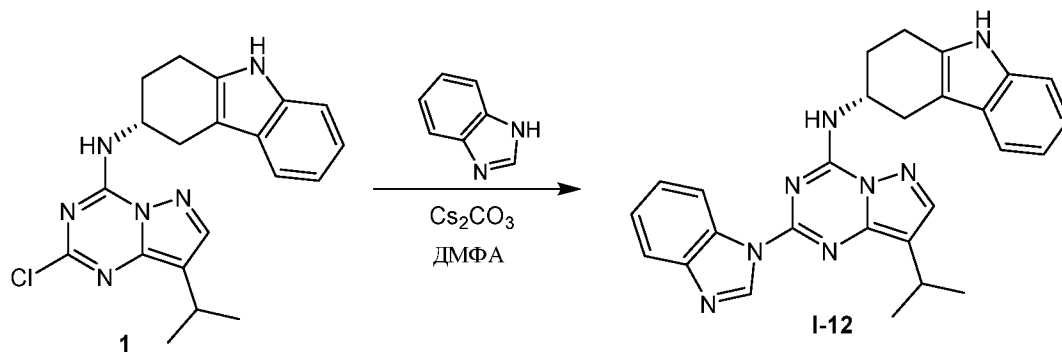
Пример 13

Синтез соединения I-12

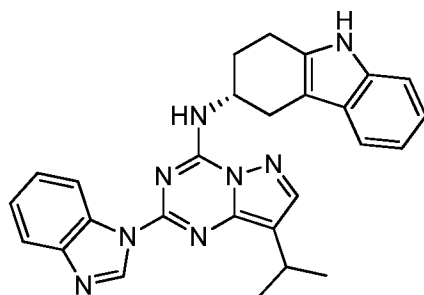


I-12

Схема синтеза:



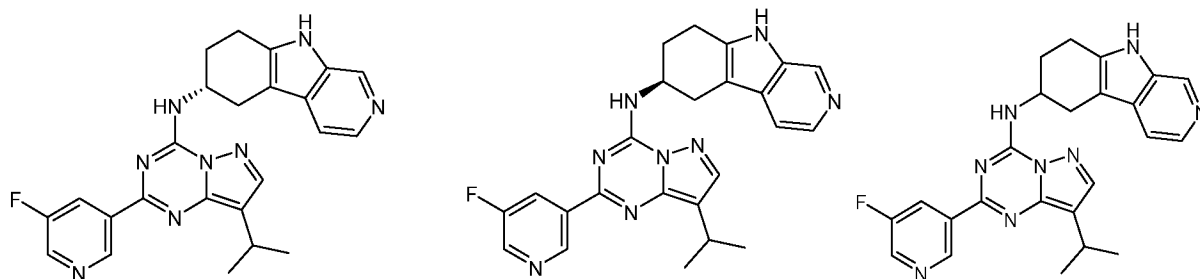
Стадия 1: (3*R*)-*N*-[2-(Бензимидазол-1-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-12)

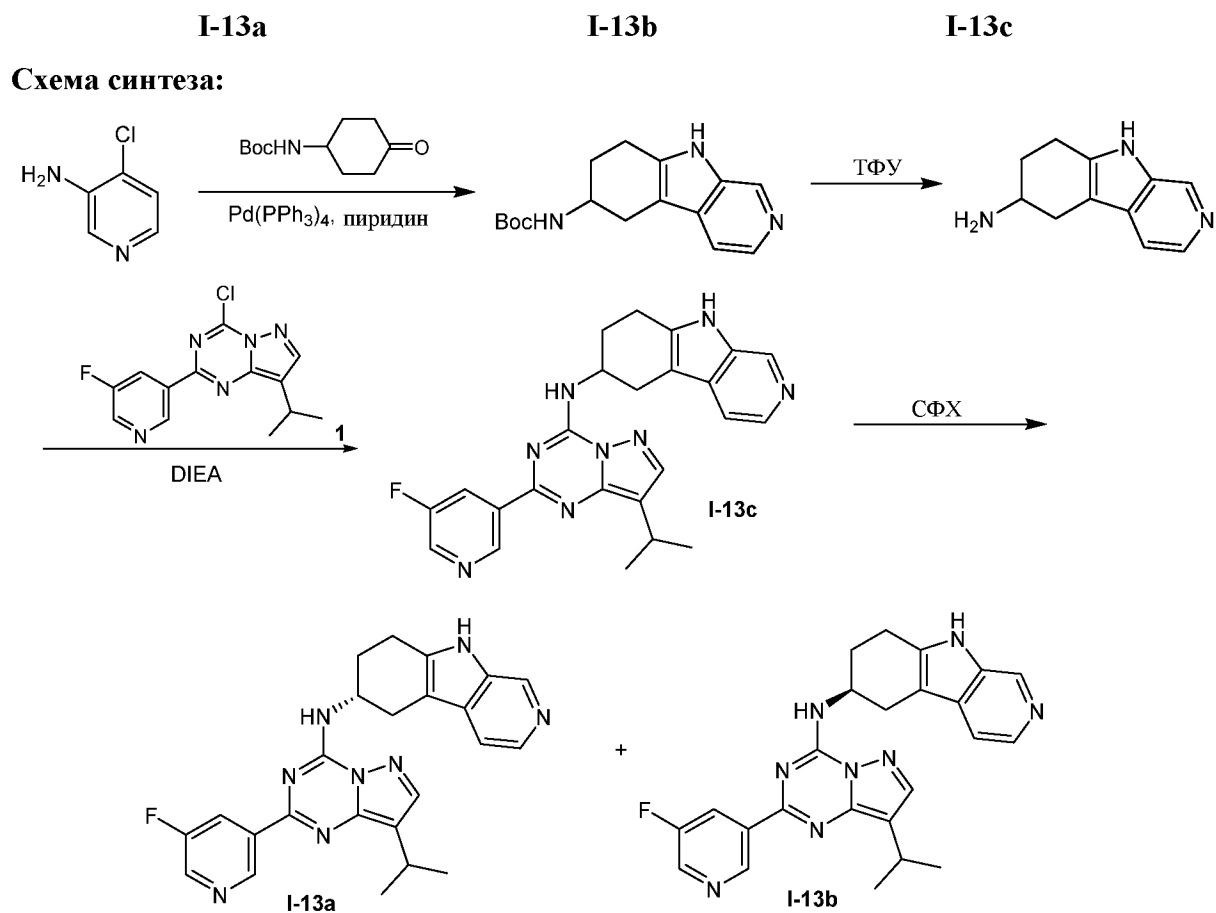


[00242] К раствору (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9 -тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (70 мг, 182,69 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли бензимидазол (215,82 мг, 1,83 ммоль, 10 экв.) и Cs₂CO₃ (178,57 мг, 548,06 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения (1 бар). Смесь концентрировали и затем добавляли EtOAc (30 мл). Смесь подвергали экстракции водой (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 5% вод. LiCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 65% - 95%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(бензимидазол-1-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (30 мг, 60,12 мкмоль, выход 32,9%, чистота 100%, HCl, [α]^{22,3D} = + 31,274 (MeOH, c = 0,047 г/100мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,81 (s, 1H), 8,90-8,81 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,35 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,15-2,89 (m, 3H), 2,40 (s, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 463,2 [M+H]⁺.

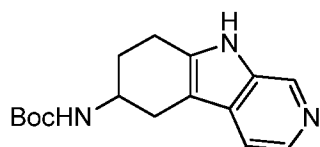
Пример 14

Синтез соединения I-13a, I-13b и I-13c





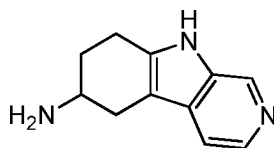
Стадия 1: *трет*-Бутил-*N*-(6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-ил)карбамат.



[00243] К смеси 4-хлорпиридин-3-амина (1 г, 7,78 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) добавляли *трет*-бутил-*N*-(4-оксочиклогексил)карбамат (1,99 г, 9,33 ммоль, 1,99 мл, 1,2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (179,77 мг, 155,57 мкмоль, 0,02 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали под воздействием микроволнового излучения при 160 °C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Смесь разбавляли H₂O (20 мл), проводили экстракцию EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 до 10/1,

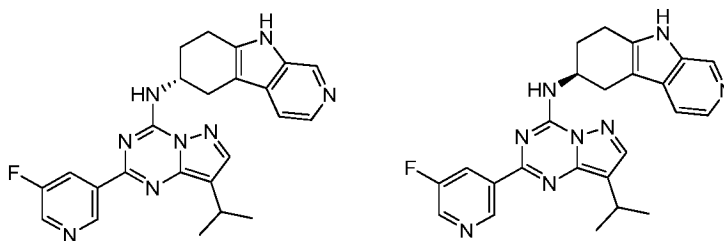
ТСХ: CH₂Cl₂/MeOH = 10/1, R_f = 0,1), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-ил)карбамат (250 мг, 600,3 мкмоль, выход 7,7%, чистота 69,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 288,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 6,7,8,9-Тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-амин.



[00244] К смеси *трет*-бутил-*N*-(6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-ил)карбамата (200 мг, 480,24 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 56,25 экв.). Смесь перемешивали при 16 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-амин (200 мг, 464,71 мкмоль, выход 96,8%, чистота 70,0%, ТФУ) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,88 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,86 (dd, *J* = 9,0, 15,4 Гц, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 188,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: (6*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-амин (I-13a) и (6*S*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-амин (I-13b)

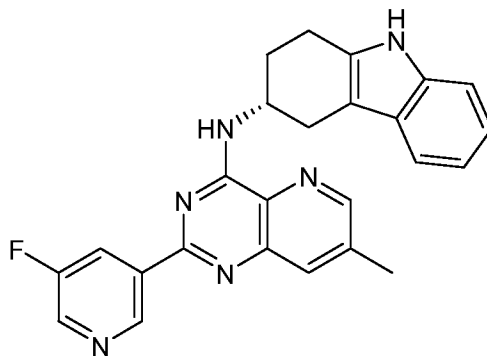


[00245] К смеси 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-6-амин (200 мг, 747,70 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-

изопропилпиразоло [1,5-а][1,3,5]триазин (197,16 мг, 598,16 мкмоль, 0,8 экв.) и DIEA (483,18 мг, 3,74 ммоль, 651,18 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Xtimate C18 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45% - 75%, 8 мин и СФХ колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250мм *30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 30% - 30%). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали, в результате чего получали энантиомер (12,89 мг, 28,43 мкмоль, выход 3,8%, чистота 97,6%, СФХ: Rt = 6,022, ЭИ = 99,400%, $[\alpha]^{23,2D} = + 20,575$ (MeOH, c = 0,020 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,86-4,86 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,14-2,89 (m, 3H), 2,42 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 443,3 [M+H]⁺; и другой энантиомер (16,05 мг, 35,35 мкмоль, выход 4,7%, чистота 97,5%, СФХ: Rt = 6,671, ЭИ = 98,746%, $[\alpha]^{23,2D} = - 25,506$ (MeOH, c = 0,020 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,87-4,87 (m, 1H), 3,34 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,15-2,88 (m, 3H), 2,41 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 443,3 [M+H]⁺.

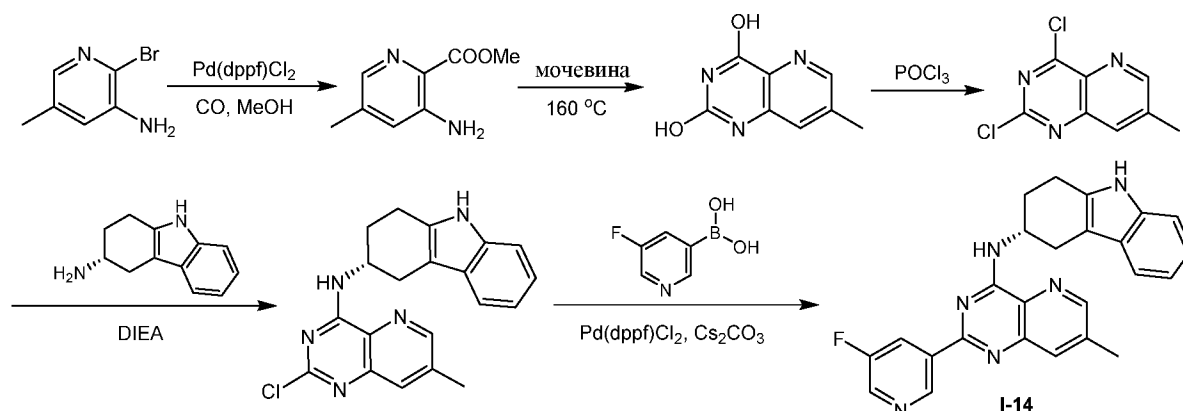
Пример 15

Синтез соединения I-14

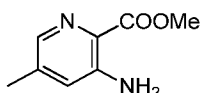


I-14

Схема синтеза:

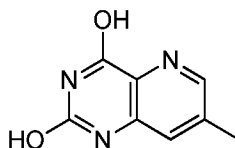


Стадия 1: Метил-3-амино-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[00246] К раствору 2-бром-5-метилпиридин-3-амина (3 г, 16,04 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,17 г, 1,60 ммоль, 0,1 экв.) и ТЭА (1,62 г, 16,04 ммоль, 2,23 мл, 1 экв.). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували посредством СО. Смесь перемешивали в СО (50 psi (примерно 345 кПа)) при 50 °С в течение 48 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от ПЭ/EtOAc = 10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,53), в результате чего получали метил-3-амино-5-метилпиридин-2-карбоксилат (1,5 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 167,1 [M+H]⁺.

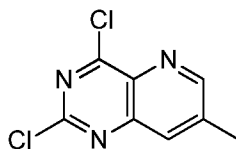
Стадия 2: 7-Метилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диол



[00247] Смесь метил-3-амино-5-метилпиридин-2-карбоксилата (1,5 г, 9,03 ммоль, 1 экв.) и мочевины (2,71 г, 45,13 ммоль, 2,42 мл, 5 экв.) перемешивали при 160 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOH (30 мл), перемешивали при 20 °С в течение 30 мин,

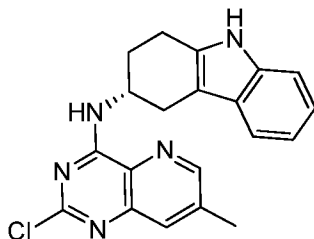
затем фильтровали и промывали водой (20 мл) и EtOH (30 мл x 3), в результате чего получали 7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диол (381 мг, 1,94 ммоль, 21,44% выход, чистота 90%) в виде твердого вещества серого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 11,18 (ушир. s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 178,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2,4-Дихлор-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин



[00248] Смесь 7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диола (150 мг, 762,02 мкмоль, 1 экв.), DIEA (984,86 мг, 7,62 ммоль, 1,33 мл, 10 экв.) и POCl_3 (1,17 г, 7,62 ммоль, 708,14 мкл, 10 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,4-дихлор-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин (170 мг, неочищенный) в виде черного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 2,70 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 213,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

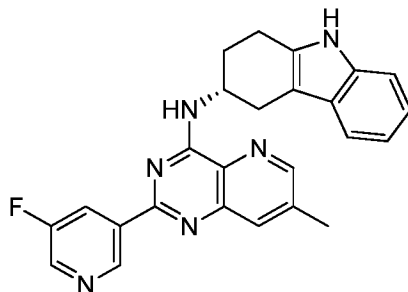
Стадия 4: (3R)-N-(2-хлор-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



[00249] Смесь 2,4-дихлор-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидина (90 мг, 420,46 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (86,14 мг, 462,51 мкмоль, 1,1 экв.), и DIEA (54,34 мг, 420,46 мкмоль, 73,24 мкл, 1 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от ПЭ/EtOAc=10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,68), в результате чего получали (3R)-

N-(2-хлор-7-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (74 мг, 183,05 мкмоль, выход 43,53%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,45 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22-7,08 (m, 2H), 4,94-4,83 (m, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,04-2,83 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 364,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

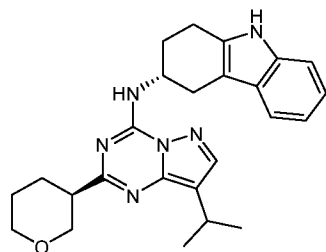
Стадия 5: (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-7-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-14)



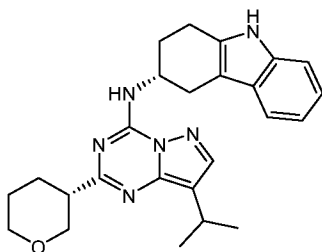
[00250] Смесь (3*R*)-*N*-(2-хлор-7-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (74 мг, 183,05 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (30,95 мг, 219,66 мкмоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13,39 мг, 18,30 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (119,28 мг, 366,09 мкмоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) перемешивали при 100 °C в течение 0,5 ч под воздействием микроволнового излучения (1 бар). Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 50% - 80%, 8 мин), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-7-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (17,82 мг, 41,41 мкмоль, выход 22,6%, чистота 98,6%, $[\alpha]^{23,3}_{\text{D}} = + 13,629$ (MeOH, $c = 0,071$ г/100 мл)) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,34 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,57-8,48 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,45-2,29 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 16

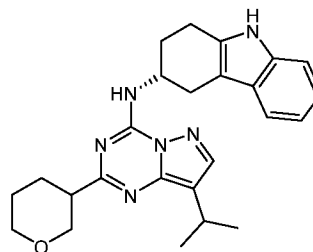
Синтез соединений I-15a, I-15b и I-15c



I-15a

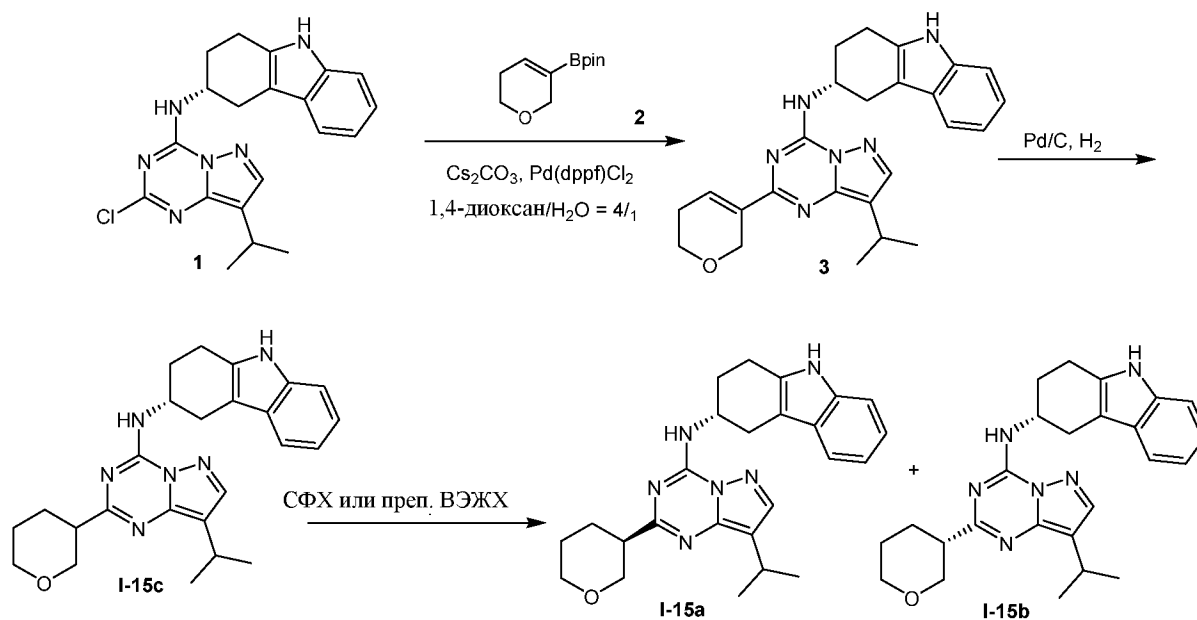


I-15b

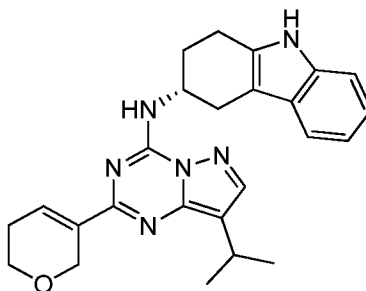


I-15c

Схема синтеза:



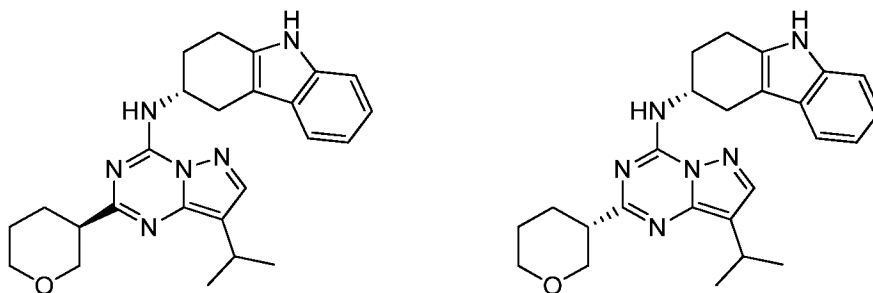
Стадия 1: (3R)-N-[2-(3,6-дигидро-2H-пиран-5-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



[00251] К суспензии (3R)-N-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-

2,3,4,9 -тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (100 мг, 258,88 мкмоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (18,94 мг, 25,89 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (253,04 мг, 776,64 мкмоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 2-(5,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (108,77 мг, 517,76 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали под воздействием микроволнового излучения при 110 °С в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (10 мл), проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (90 мг, 189,02 мкмоль, выход 73,0%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,81 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,70 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,32 (dd, *J* = 5,3, 15,5 Гц, 1H), 3,18 (td, *J* = 7,0, 13,9 Гц, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,86 (dd, *J* = 7,3, 15,7 Гц, 1H), 2,39 (d, *J* = 4,2 Гц, 2H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 429,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: (3*R*)-*N*-(8-изопропил-2-тетрагидропиран-3-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-15a) и (3*R*)-*N*-[8-изопропил-2-[(3*R*)-тетрагидропиран-3-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-15b)

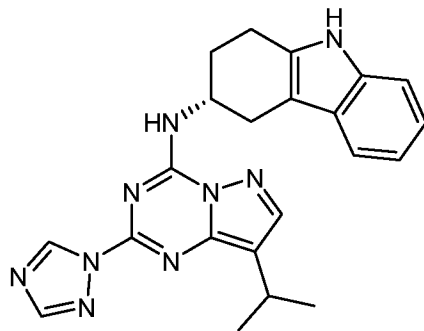


К раствору (3*R*)-*N*-[2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5] триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (70 мг, 147,01 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) и EtOAc (3 мл) добавляли Pd/C (40 мг, 147,01 мкмоль, чистота 10%, 1,00 экв.). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували посредством H₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) при

20 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток дополнительно отделяли посредством СФХ (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм *30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; В%: 45% - 45%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (30 мл) и H₂O (10 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (20,33 мг, 45,85 мкмоль, выход 18,3%, чистота 97,1%. СФХ: R_t = 1,734 мин, ЭИ = 100%. [α]^{24,5}_D = - 7,141, ТГФ, с = 0,080 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,51 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,73 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 5,1, 15,2 Гц, 1H), 3,20 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,05-2,82 (m, 4H), 2,35-2,18 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 431,3 [M+H]⁺. Другой из этих пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (30 мл) и H₂O (10 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали другой энантиомер (22,05 мг, 51,05 мкмоль, выход 20,4%, чистота 99,7%. СФХ: R_t = 2,283 мин, ЭИ = 100%. [α]^{24,6}_D = - 22,626, ТГФ, с = 0,082 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,73 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 3,48 (dt, J = 3,5, 10,8 Гц, 1H), 3,30 (dd, J = 5,3, 15,3 Гц, 1H), 3,20 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 3,04-2,84 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 431,3 [M+H]⁺.

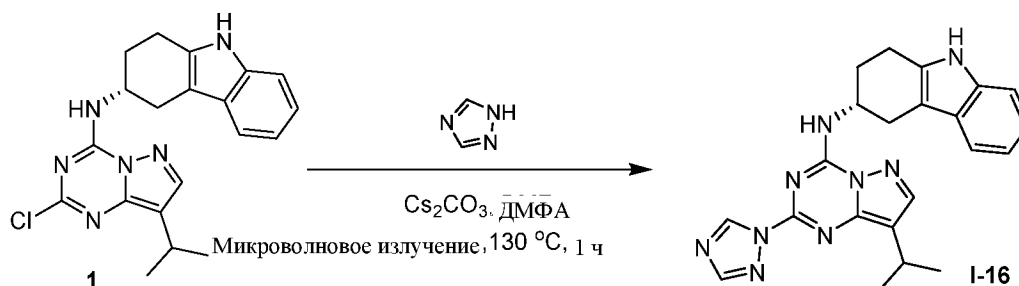
Пример 17

Синтез соединения I-16

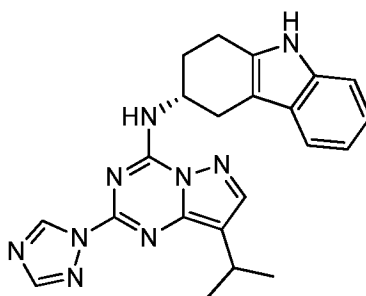


I-16

Схема синтеза:



Стадия 1: (3*R*)-*N*-[8-Изопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-16)

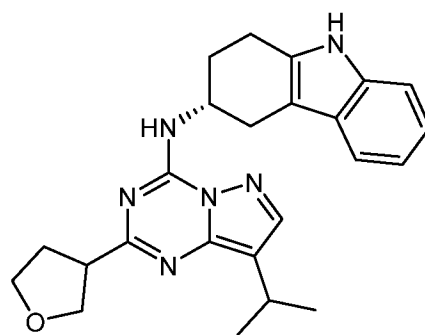


[00252] К перемешиваемому раствору (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (70 мг, 182,69 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (178,57 мг, 548,06 мкмоль, 3 экв.) и 1*H*-1,2,4-триазол (126,17 мг, 1,83 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и pH фильтрата доводили до 7-8 с помощью 1 н. водного раствора HCl и разбавляли MeOH (2 мл) для очистки посредством препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 58% - 78%, 8 мин), в результате чего получали остаток, который вновь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 58% - 78%, 8 мин) с удалением остатка ДМСО. Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[8-изопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (24,31 мг, 52,79 мкмоль, выход 28,9%, чистота 97,7%, HCl, [α]^{25,9}_D = + 15,468, MeOH, c = 0,053 г/100

мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,40-2,17 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 414,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

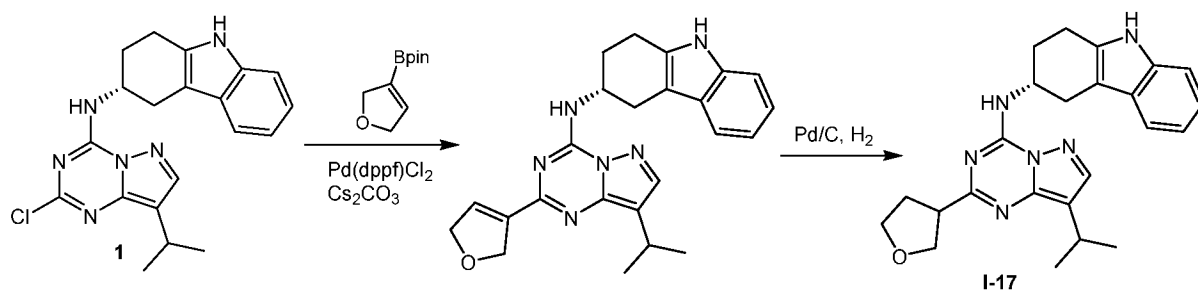
Пример 18

Синтез соединения I-17

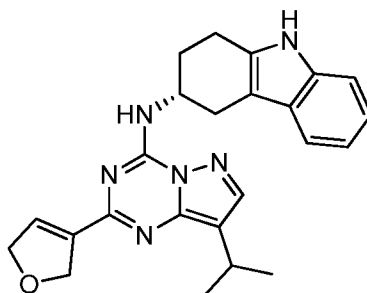


I-17

Схема синтеза:

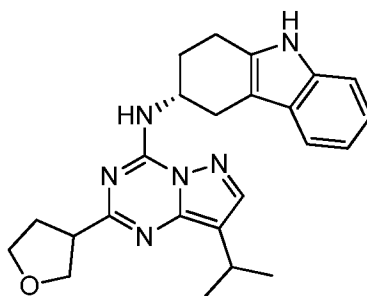


Стадия 1: (3R)-N-[2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



[00253] (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (200 мг, 517,76 мкмоль, 1 экв.), 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (203,01 мг, 1,04 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (37,88 мг, 51,78 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (506,09 мг, 1,55 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением и затем продували посредством N₂ в течение 1 мин. Плотную закрытую пробирку нагревали при 110 °С в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения (1 бар). Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (90 мг, 214,31 мкмоль, выход 41,4%, чистота 98,7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,10 (dt, *J* = 2,1, 5,0 Гц, 2H), 4,91 (dt, *J* = 1,9, 5,0 Гц, 2H), 4,85-4,76 (m, 1H), 3,33 (dd, *J* = 5,0, 15,6 Гц, 1H), 3,20 (td, *J* = 7,0, 13,9 Гц, 1H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,37-2,21 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 415,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: (3*R*)-*N*-(8-изопропил-2-тетрагидрофуран-3-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-17)

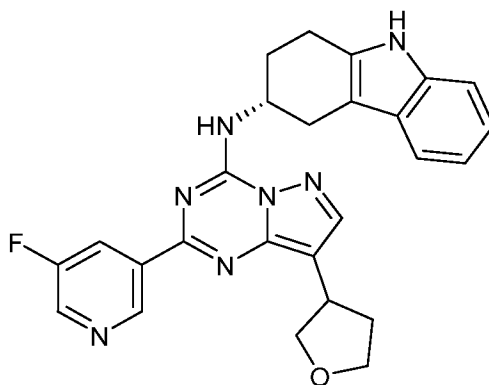


[00254] К смеси (3*R*)-*N*-[2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (80 мг, 190,49 мкмоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (23,85 мг, 190,49 мкмоль, 26,20 мкл, чистота 28%, 1 экв.) в MeOH (10 мл) и EtOAc (10 мл) добавляли Pd/C (120 мг, чистота 10%). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали

и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55% - 85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3*R*)-*N*-(8-изопропил-2-тетрагидрофуран-3-илпиразоло[1,5-а][1,3,5] триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (29,14 мг, 63,50 мкмоль, выход 33,3%, чистота 98,7%, HCl, $[\alpha]^{27,0}_D = +14,485$ (MeOH, $c = 0,095$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,79 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,58 (dd, $J = 4,9, 8,7$ Гц, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,94-3,73 (m, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,19-3,01 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

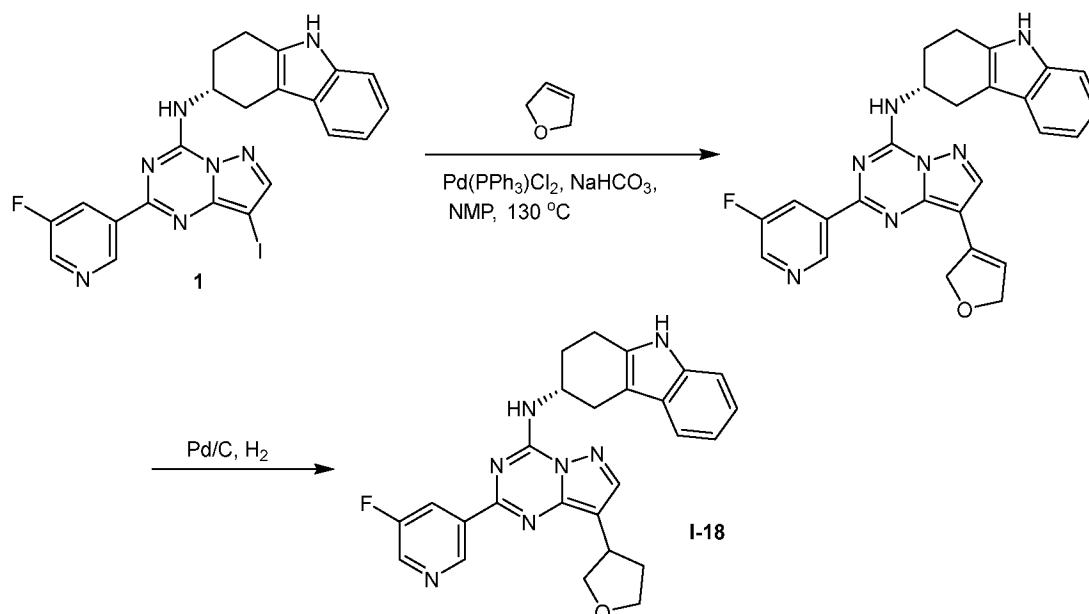
Пример 19

Синтез соединения I-18

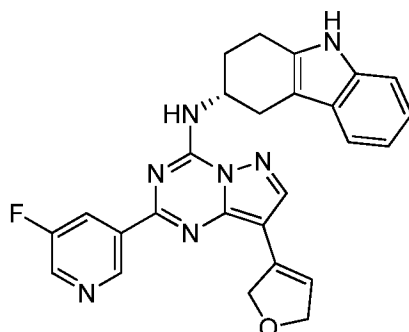


I-18

Схема синтеза:



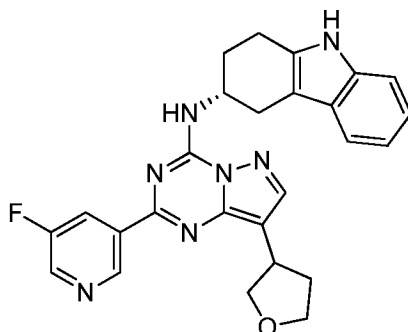
Стадия 1: (3*R*)-*N*-[8-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5] триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00255] Смесь (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-идопиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил] - 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (150 мг, 265,55 мкмоль, 1 экв.), 2,5-дигидрофурана (18,61 мг, 265,55 мкмоль, 20,08 мкл, 1 экв.), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18,64 мг, 26,56 мкмоль, 0,1 экв.), NaHCO_3 (37,93 мг, 451,44 мкмоль, 17,56 мкл, 1,7 экв.) в NMP (1 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 (1 бар). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который разбавляли водой (50 мл), проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной

хроматографии (SiO₂, от ПЭ/EtOAc=10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,46), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[8-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (50 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЭР-ЖХМС *m/z* 468,2 [M+H]⁺.

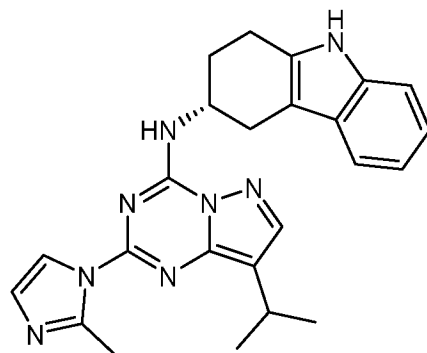
Стадия 2: (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-тетрагидрофуран-3-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (**I-18**)



[00256] Смесь (3*R*)-*N*-[8-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (22,50 мг, 48,13 мкмоль, 1 экв.) и Pd/C (0,05 мг, чистота 10%) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч в атмосфере H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60% - 90%, 8 мин), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-тетрагидрофуран-3-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (15,53 мг, 33,08 мкмоль, выход 68,73%, чистота 100%, [α]^{26,7}_D = + 12,889 (MeOH, c = 0,104 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (ушир. s, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,21 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,75-3,74 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,11-2,88 (m, 3H), 2,50-2,36 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 470,3 [M+H]⁺.

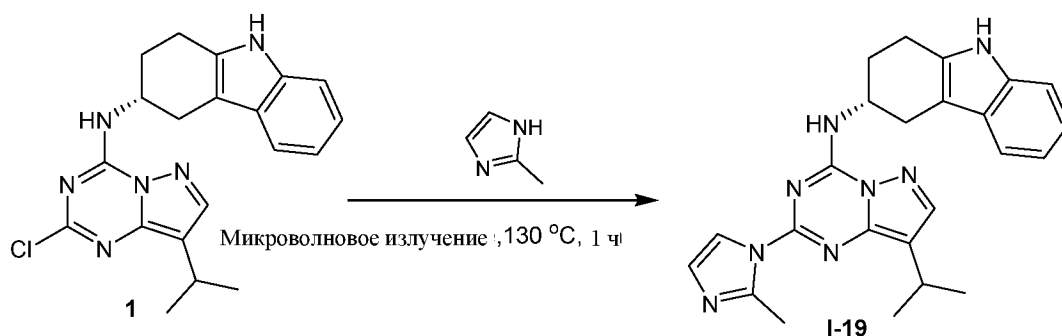
Пример 20

Синтез соединения I-19

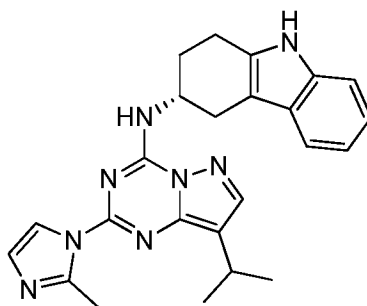


I-19

Схема синтеза:



Стадия 1: (3*R*)-*N*-[8-Изопропил-2-(2-метилимидазол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-19)

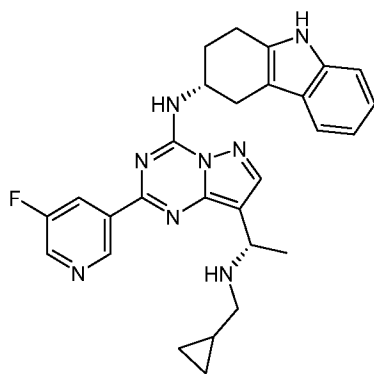


[00257] К раствору (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (90 мг, 234,88 мкмоль, 1 экв.) и 2-метил-1*H*-имидазола (192,85 мг, 2,35 ммоль, 10 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (229,59 мг, 704,64 мкмоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь дегазировали и продували посредством N₂ три раза и перемешивали при 130 °C в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения. Смесь фильтровали, промывали MeOH (5 мл). Фильтрат концентрировали, в

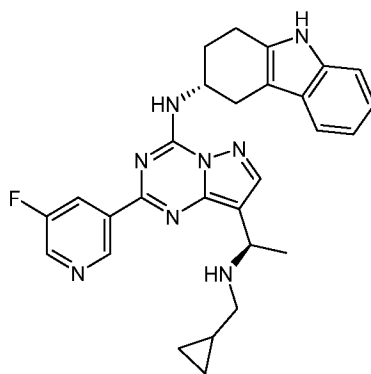
результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: YMC-Actus Triart C18 100*30мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20% - 84%, 7 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[8-изопропил-2-(2-метилимидазол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (54 мг, 116,64 мкмоль, выход 49,6%, чистота 100,0%, HCl, $[\alpha]^{24,2}_D = +19,276$, (MeOH, $c = 0,101$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,31 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,30-3,14 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,06-2,88 (m, 3H), 2,43-2,19 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21

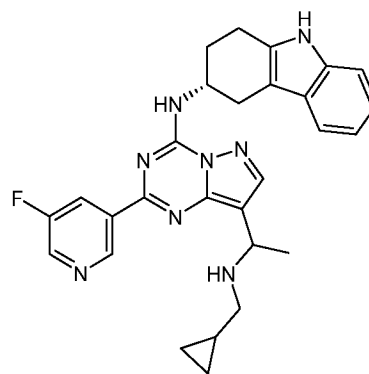
Синтез соединения I-20a, I-20b и I-20c



I-20a

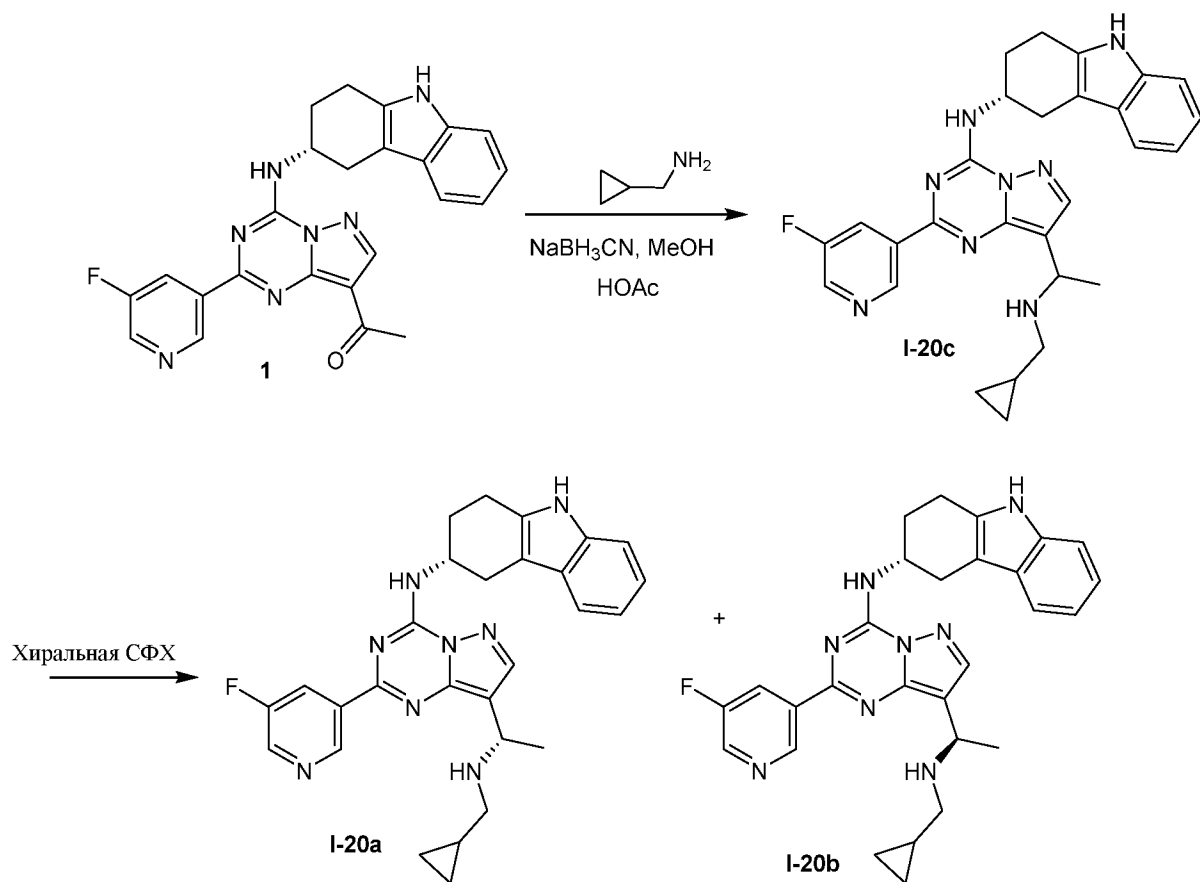


I-20b

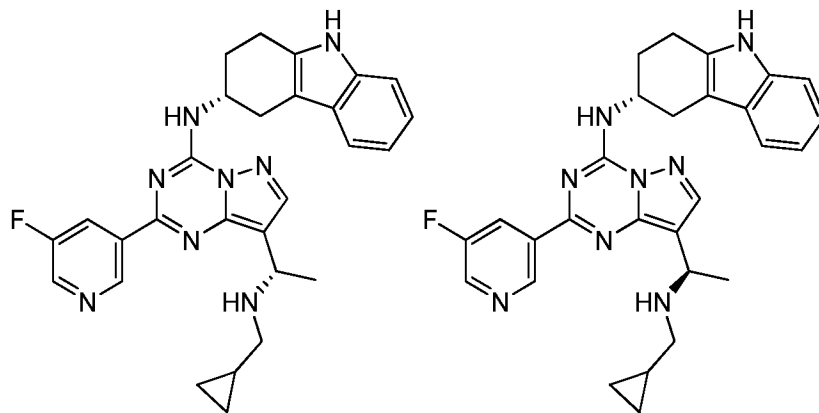


I-20c

Схема синтеза:



Стадия 1: (3*R*)-*N*-[8-[(1*S*)-1-(Циклопропилметиламино)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (**I-20a**) и (3*R*)-*N*-[8-[(1*R*)-1-(циклопропилметиламино)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (**I-20b**)

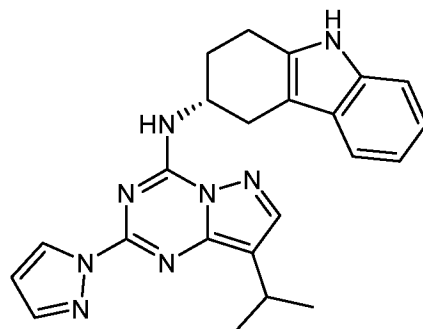


[00258] Смесь 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-

ил]амино] пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этанона (200 мг, 453,04 мкмоль, 1 экв.), циклопропилметанамина (161,10 мг, 2,27 ммоль, 5 экв.) и $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (386,28 мг, 1,36 ммоль, 401,13 мкл, 3 экв.) в ТГФ (20 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К указанной выше смеси добавляли NaBH_4 (68,56 мг, 1,81 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ ($\text{EtOAc/MeOH} = 5/2$, ТСХ: $\text{EtOAc/MeOH} = 5/1$, $R_f = 0,40$), в результате чего получали остаток, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250мм *30мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O EtOH}$]; В%: 40% - 40%). После разделения раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенные продукты, которые очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: YMC-Actus Triart C18 100*30мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35% - 65%, 10 мин) дважды с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (31,88 мг, 55,98 мкмоль, выход 12,3%, чистота 100,0%, 2HCl, СФХ: $R_t = 4,583$ мин, ЭИ = 99,4% и $[\alpha]^{25,5}_D = + 11,005$, MeOH, $c = 0,049$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,77-8,66 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,14-2,89 (m, 4H), 2,78 (dd, $J = 7,9, 13,1$ Гц, 1H), 2,47-2,23 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,20-1,08 (m, 1H), 0,69 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 0,42-0,28 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[\text{M-C}_4\text{H}_8\text{NH}]^+$; и другой энантиомер (29,55 мг, 51,89 мкмоль, выход 11,4%, чистота 100,0%, 2HCl, СФХ: $R_t = 4,980$ мин, ЭИ = 96,9% и $[\alpha]^{25,6}_D = + 39,076$, MeOH, $c = 0,050$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,73 (td, $J = 2,1, 9,5$ Гц, 1H), 8,68 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,14-2,92 (m, 4H), 2,78 (dd, $J = 7,9, 12,8$ Гц, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,19-1,08 (m, 1H), 0,69 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 0,42-0,28 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[\text{M-C}_4\text{H}_8\text{NH}]^+$.

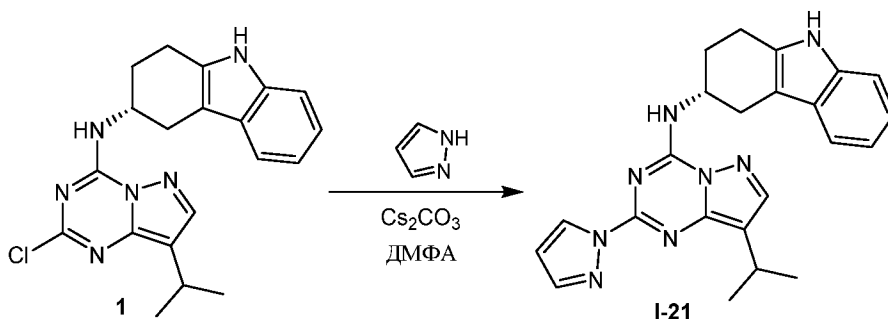
Пример 22

Синтез соединения I-21

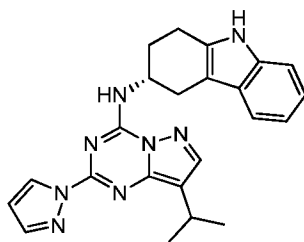


I-21

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-(8-изопропил-2-пиразол-1-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-21)

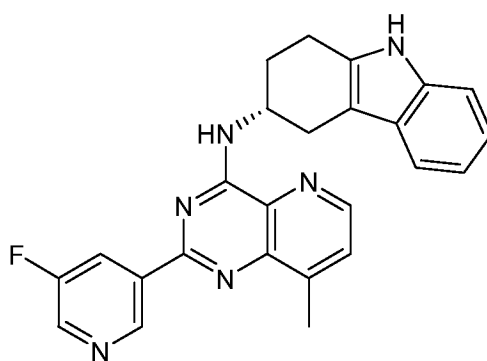


К раствору (3R)-N-(2-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (70 мг, 182,69 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли 1H-пиразол (124,37 мг, 1,83 ммоль, 10 экв.) и Cs₂CO₃ (178,57 мг, 548,06 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения (1 бар). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60% - 90%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3R)-N-(8-изопропил-2-пиразол-1-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (30 мг, 66,82 мкмоль, выход 36,6%, чистота 100%, HCl, [α]^{25,6}_D = + 15,272, MeOH, с

= 0,056 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,78 (s, 1H), 9,18 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 1,6, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

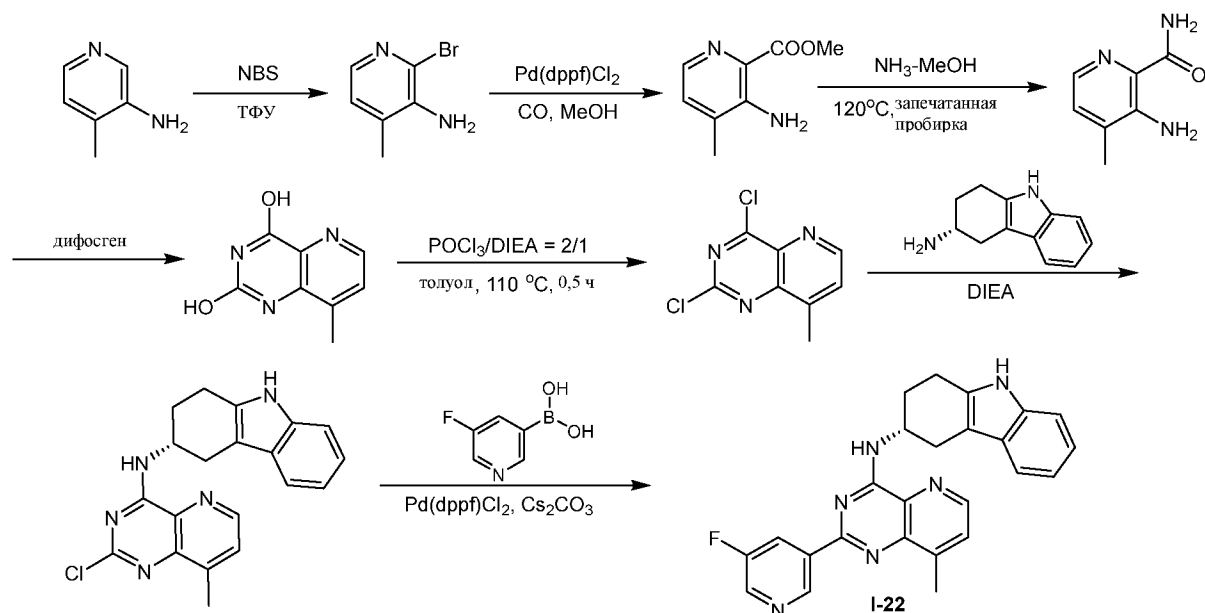
Пример 23

Синтез соединения I-22

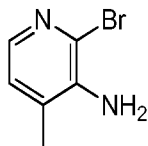


I-22

Схема синтеза:

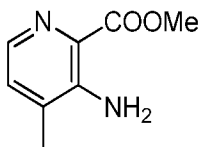


Стадия 1: 2-Бром-4-метилпиридин-3-амин



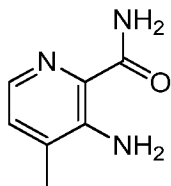
[00259] К перемешиваемому раствору 4-метилпиридин-3-амина (3 г, 27,74 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (40 мл) медленно добавляли NBS (5,43 г, 30,52 ммоль, 1,1 экв.) в бане с ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), доводили pH до 9 с использованием 10% раствора NaOH и проводили экстракцию EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,45), в результате чего получали 2-бром-4-метилпиридин-3-амин (2,65 г, 14,05 ммоль, выход 50,7%, чистота 99,2%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,52 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 187,0, 189,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: Метил-3-амино-4-метилпиридин-2-карбоксилат



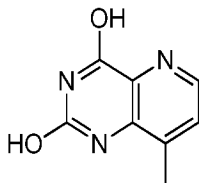
[00260] К перемешиваемому раствору 2-бром-4-метилпиридин-3-амина (2,67 г, 14,17 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,04 г, 1,42 ммоль, 0,1 экв.) и Et₃N (7,17 г, 70,84 ммоль, 9,86 мл, 5 экв.). Реакционную смесь дегазировали и продували посредством CO три раза и перемешивали при 60 °С в течение 48 ч в атмосфере CO (50 psi (примерно 345 кПа)). ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30), в результате чего получали метил-3-амино-4-метилпиридин-2-карбоксилат (2,25 г, 13,54 ммоль, выход 95,6%, чистота 100,0%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,75 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Стадия 3: 3-Амино-4-метилпиридин-2-карбоксаимид



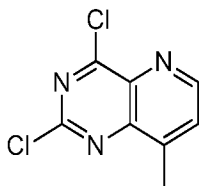
[00261] Смесь метил-3-амино-4-метилпиридин-2-карбоксилата (500 мг, 3,01 ммоль, 1 экв.) и NH_3 (7 М в MeOH, 20 мл, 46,53 экв.) перемешивали при 125 °С в течение 12 ч в 100 мл плотно закрытой пробирке. Смесь концентрировали, в результате чего получали 3-амино-4-метилпиридин-2-карбоксаимид (450 мг, 2,98 ммоль, выход 98,9%, чистота 100,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 6,76 (s, 2H), 2,13 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 152,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 8-Метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диол



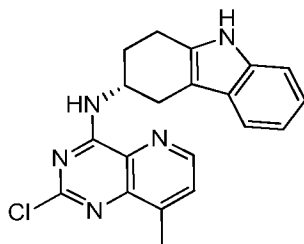
[00262] К перемешиваемому раствору 3-амино-4-метилпиридин-2-карбоксаимид (400 мг, 2,65 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли трихлорметилхлорформиат (628,18 мг, 3,18 ммоль, 383,04 мкл, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь промывали EtOH (30 мл x 3). Твердое вещество фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диол (450 мг, 2,54 ммоль, выход 96,0%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества серого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11,77 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,44 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 178,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 2,4-Дихлор-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин



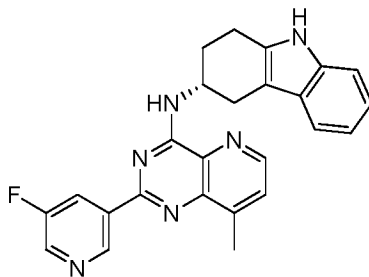
[00263] К перемешиваемому раствору 8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диола (200 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли POCl_3 (3,70 г, 24,13 ммоль, 2,24 мл, 21,37 экв.) и DIEA (742,00 мг, 5,74 ммоль, 1,00 мл, 5,09 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 2,4-дихлор-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин (240 мг, неочищенный) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 214,1, 216,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: (3*R*)-*N*-(2-Хлор-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00264] К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидина (240 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли DIEA (2,70 г, 20,88 ммоль, 3,64 мл, 18,62 экв.) и (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (120 мг, 644,29 мкмоль, 0,58 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35), в результате чего получали (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (150 мг, 318,68 мкмоль, выход 28,4%, чистота 77,3%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,52 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 0,9, 4,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 5,1, 14,7 Гц, 1H), 3,02-2,81 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,32-2,14 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 364,1, 366,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

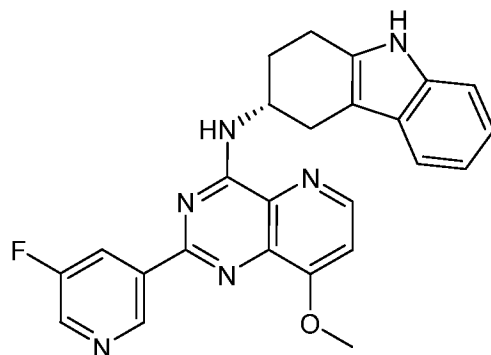
Стадия 7: 2,4-Дихлор-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин (I-22)



[00265] К раствору (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (75 мг, 159,34 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (155,75 мг, 478,02 мкмоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (11,66 мг, 15,93 мкмоль, 0,1 экв.) и (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (56,13 мг, 398,35 мкмоль, 2,5 экв.). Смесь продували посредством N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 110 °С в течение 0,5 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 65% - 95%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (47,77 мг, 96,04 мкмоль, выход 60,3%, чистота 100,0%, 2HCl, [α]^{25,2}_D = + 15,251, MeOH, с = 0,113 г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,79-8,72 (m, 2H), 8,66 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,98 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,44-2,23 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 425,3 [M+H]⁺.

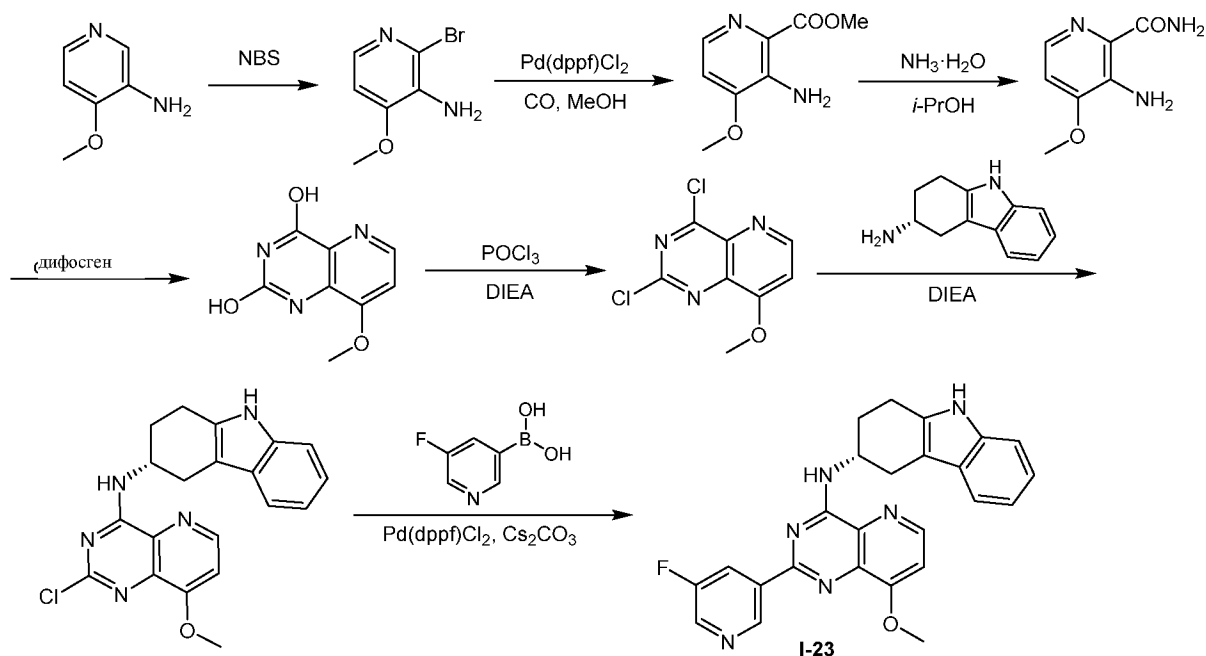
Пример 24

Синтез соединения I-23

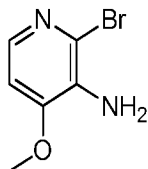


I-23

Схема синтеза:



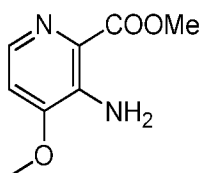
Стадия 1: 2-Бром-4-метоксипиридин-3-амин



[00266] К раствору 4-метоксипиридин-3-амин (9 г, 72,50 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (100 мл) перемешивали при температуре ледяной бани и несколькими партиями добавляли NBS (14,19 г, 79,75 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную

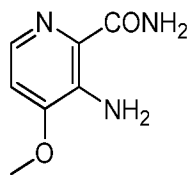
смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который разбавляли ледяной водой, затем к полученному выше раствору добавляли водный раствор NaHCO_3 до тех пор, пока pH не становился равен 8, проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc =100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,4), в результате чего получали 2-бром-4-метоксипиридин-3-амин (12 г, 59,10 ммоль, выход 81,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,73 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 203,0, 205,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Метил-3-амино-4-метокси-пиридин-2-карбоксилат



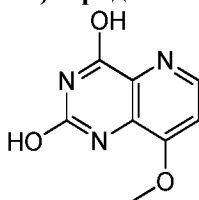
[00267] К раствору 2-бром-4-метокси-пиридин-3-амин (6 г, 29,55 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2 (2,16 г, 2,96 ммоль, 0,1 экв.) и Et_3N (14,95 г, 147,76 ммоль, 20,57 мл, 5 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь дегазировали и продували посредством CO 3 раза. Смесь перемешивали в CO (50 psi (примерно 345 кПа)) при 60 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc =100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,2), в результате чего получали метил-3-амино-4-метокси-пиридин-2-карбоксилат (4,5 г, 24,48 ммоль, выход 82,8%, чистота 99,1%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,80 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93-3,89 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 183,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 3-Амино-4-метокси-пиридин-2-карбоксамид



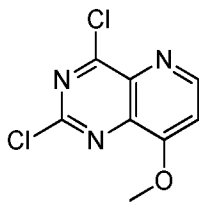
[00268] Раствор метил-3-амино-4-метокси-пиридин-2-карбоксилат (1 г, 5,49 ммоль, 1 экв.) в NH_3/MeOH (7 М, 30 мл) перемешивали в плотно закрытой пробирке при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-амино-4-метокси-пиридин-2-карбоксаимид (800 мг, 4,76 ммоль, выход 86,8%, чистота 99,5%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 3,87 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 168,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: *N'*-(4-Изопропил-1*H*-пиразол-5-ил)пиридазин-4-карбоксаимидин



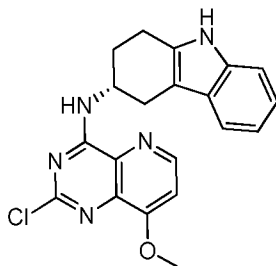
[00269] К раствору 3-амино-4-метокси-пиридин-2-карбоксамида (500 мг, 2,98 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли дифосген (647,65 мг, 3,27 ммоль, 394,91 мкл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 8-метоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диол (200 мг, 783,90 мкмоль, выход 26,3%, чистота 90,0%, HCl) в виде твердого вещества серого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,02 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,10 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 194,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 2,4-Дихлор-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин



[00270] К раствору 8-метоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диол (160 мг, 745,50 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли POCl_3 (1,65 г, 10,76 ммоль, 1 мл, 14,43 экв.) и DIEA (289,05 мг, 2,24 ммоль, 389,56 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,4-дихлор-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин (171,5 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 230,0, 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

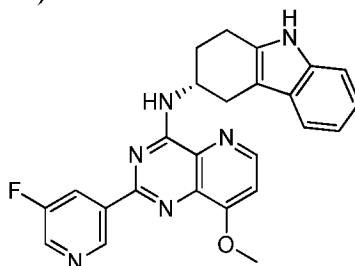
Стадия 6: (3*R*)-*N*-(2-Хлор-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00271] Смесь 2,4-дихлор-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидина (171,5 мг, 745,49 мкмоль, 1 экв.), (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (145,79 мг, 782,76 мкмоль, 1,05 экв.) и DIEA (289,05 мг, 2,24 ммоль, 389,55 мкл, 3 экв.) в CH_3CN (4 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc =100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,3), в результате чего получали (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (120 мг, 291,91 мкмоль, выход 39,2%, чистота 92,4%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,46 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,99 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 5,02-4,74 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,30 (dd, J = 5,0, 15,5 Гц, 1H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H) ЭР-ЖХМС m/z

380,2, 381,2[M+H]⁺.

Стадия 7: (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-23)



[00272] (3*R*)-*N*-(2-хлор-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (50 мг, 121,10 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (20,48 мг, 145,32 мкмоль, 1,2 экв.), Cs₂CO₃ (118,37 мг, 363,31 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (8,86 мг, 12,11 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в пробирку для обработки микроволновым излучением в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл). Плотную закрытую пробирку нагревали при 110 °С в течение 0,5 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55% - 85%, 8 мин;) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метокси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (25,66 мг, 49,98 мкмоль, выход 41,3%, 2HCl, [α]^{25,2D} = + 23,669, MeOH, с = 0,113 г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,28 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,43-2,25 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 441,2 [M+H]⁺.

Пример 25

Синтез соединений I-24a и I-24b

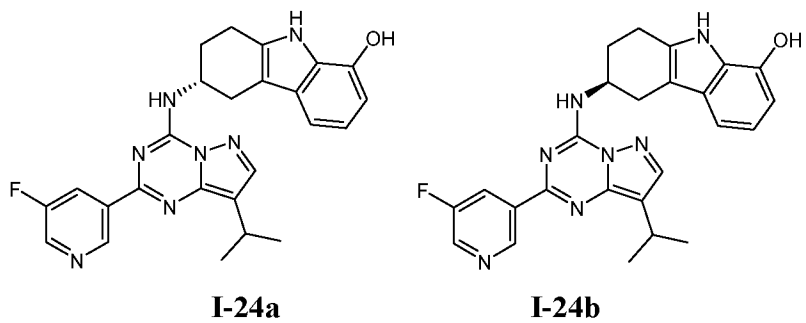
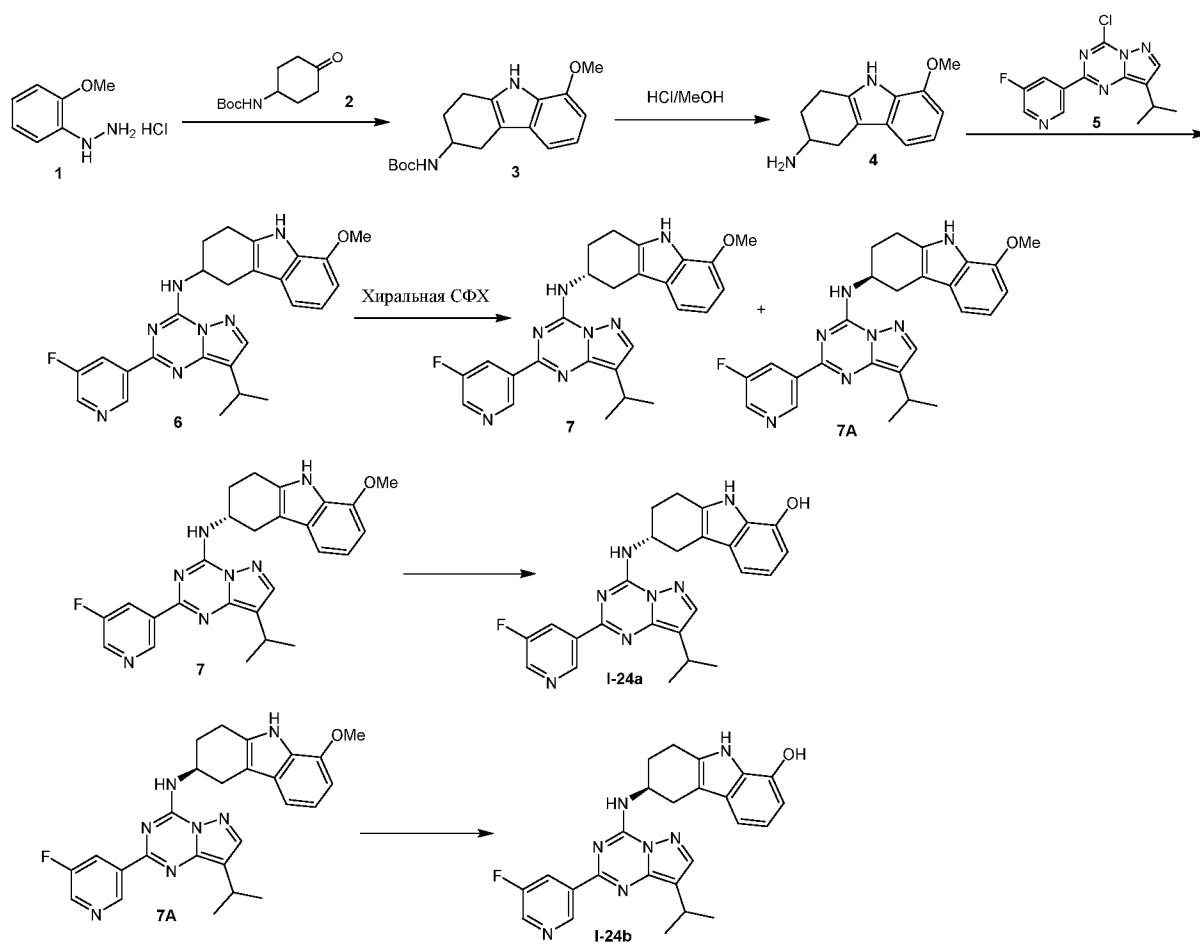
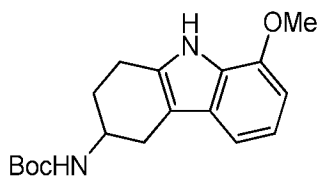


Схема синтеза:

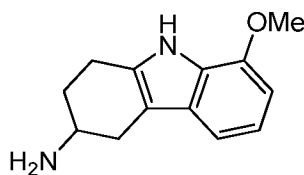


Стадия 1: *трет*-Бутил-*N*-(8-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамат



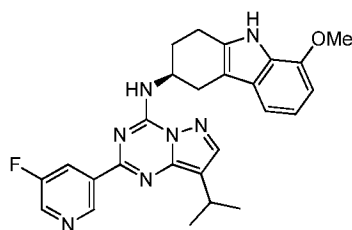
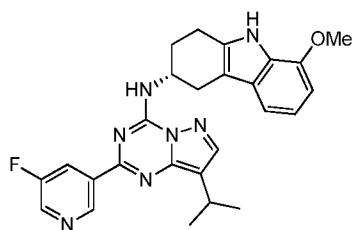
[00273] К раствору (2-метоксифенил)гидразина (1,64 г, 9,38 ммоль, 1 экв., HCl) в EtOH (30 мл) добавляли *трет*-бутил-*N*-(4-оксоциклогексил)карбамат (2 г, 9,38 ммоль, 2,00 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и добавляли воду (20 мл), проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(8-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамат (0,6 г, 1,71 ммоль, выход 18,2%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 5,1, 15,4 Гц, 1H), 2,83 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,59 (dd, *J* = 5,7, 14,8 Гц, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,98 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 317,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 8-Метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



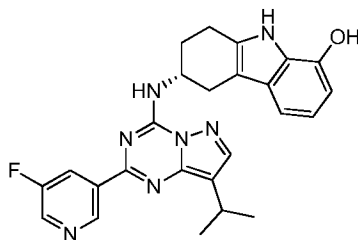
[00274] Раствор *трет*-бутил-*N*-(8-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамата (300 мг, 853,37 мкмоль, 1 экв.) в HCl (4 М в MeOH, 5 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали 8-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (250 мг, 778,01 мкмоль, выход 91,2%, чистота 90,0%, 2 HCl) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,01-6,96 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,17 (dd, *J* = 5,0, 14,8 Гц, 1H), 2,94 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,75 (dd, *J* = 8,6, 14,9 Гц, 1H), 2,27 (dd, *J* = 3,4, 8,3 Гц, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 217,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-8-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин и (3*S*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-8-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



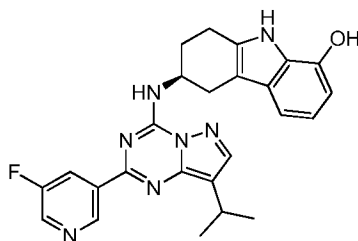
[00275] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (200 мг, 667,78 мкмоль, 1 экв.) в ACN (8 мл) добавляли DIEA (401,50 мг, 3,11 ммоль, 541,11 мкл, 4,65 экв.) и 8-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (214,58 мг, 667,78 мкмоль, 1 экв., 2 HCl). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и воде (20 мл) добавляли, проводили экстракцию EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм *30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃ H₂O MeOH]; В%: 35% - 35%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали, в результате чего получали энантиомер промежуточного соединения (110 мг, 233,28 мкмоль, выход 34,9%, чистота 100,0%. СФХ: R_t = 5,628 мин, ЭИ = 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,44 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,75-6,61 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,39-3,21 (m, 2H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 472,2 [M+H]⁺. Другой из этих пиков концентрировали, в результате чего получали другой энантиомер промежуточного соединения (100 мг, 208,23 мкмоль, выход 31,2%, чистота 98,2%. СФХ: R_t = 4,728 мин, ЭИ = 98,698%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,44 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,74-6,58 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,38-3,20 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 472,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: (6*R*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-1-ол (I-24a)



[00276] К раствору одного из энантиомеров промежуточного соединения (105,00 мг, 222,68 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (12 мл) добавляли AlCl_3 (890,77 мг, 6,68 ммоль, 365,07 мкл, 30 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли воду (40 мл), проводили экстракцию EtOAc (60 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70% - 100%, 8 мин) и лиофилизировали, в результате чего получали энантиомер (22,22 мг, 41,15 мкмоль, выход 18,5%, чистота 98,2%, 2 HCl , СФХ: $R_t = 3,727$ мин, ЭИ = 99,69%. $[\alpha]^{24,7}_{\text{D}} = +8,932$, MeOH, $c = 0,054$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,56 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,00 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,49-8,35 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,90-6,75 (m, 1H), 6,72 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,23 (td, $J = 7,0, 13,9$ Гц, 1H), 3,11-2,81 (m, 4H), 2,18 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (6*S*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-1-ол (**I-24b**)



[00277] К раствору другого энантиомера промежуточного соединения (95 мг, 197,82 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (12 мл) добавляли AlCl_3 (791,30 мг, 5,93 ммоль, 324,30 мкл, 30 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К смеси

добавляли воду (40 мл), проводили экстракцию EtOAc (60 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25 мм *5 μм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70% - 100%, 8 мин) и лиофилизировали, в результате чего получали другой энантиомер (21,35 мг, 40,25 мкмоль, выход 20,4%, чистота 100,0%, 2HCl, СФХ: Rt = 4,584 мин, ЭИ = 98,126%. $[\alpha]^{24,7}_D = -56,292$, MeOH, c = 0,056 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,57 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,49-8,35 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,89-4,73 (m, 1H), 3,23 (td, *J* = 6,9, 14,0 Гц, 1H), 3,11-2,82 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 3,8 Гц, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 458,2 [M+H]⁺.

Пример 26

Синтез соединений I-25a и I-25b

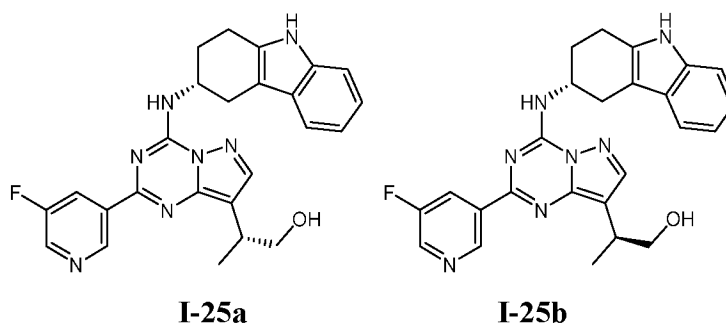
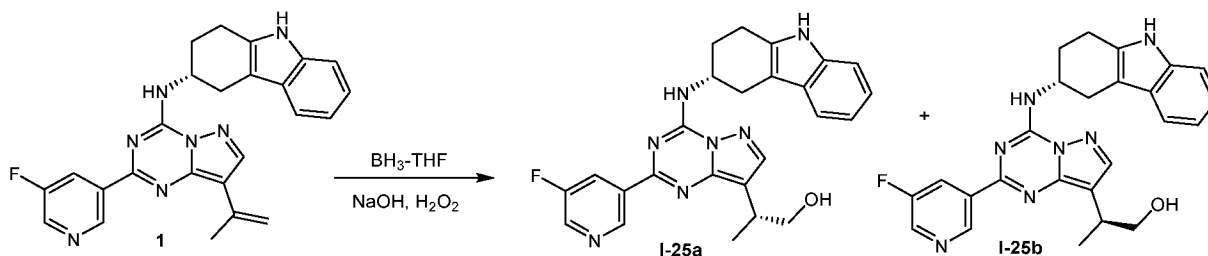
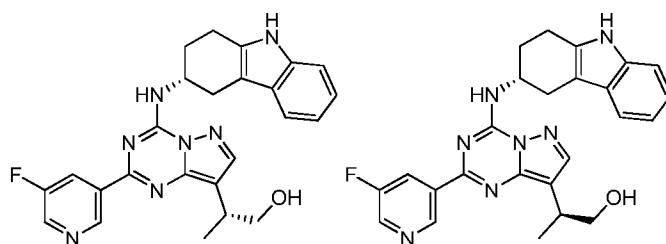


Схема синтеза:



Стадия 1: (2*R*)-2-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]пропан-1-ол (I-25a) и (2*S*)-2-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]пропан-1-ол (I-25b)



[00278] К раствору (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропенилпиразоло[1,5- α][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (280 мг, 637,11 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{TГФ}$ (1 М, 1,91 мл, 3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Затем к указанной выше смеси добавляли NaOH (1 М, 3,65 мл, 5,73 экв.) и H_2O_2 (4,31 г, 38,01 ммоль, 3,65 мл, чистота 30,0%, 59,66 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл), проводили экстракцию EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35), в результате чего получали остаток, который отделяли посредством СФХ (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD(250мм *30мм,10мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: 50% - 50%) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (38,56 мг, 83,95 мкмоль, 13,18% выход, чистота 99,6%, СФХ: R_t = 1,105 мин, ЭИ = 99,0%, $[\alpha]^{23,9}_D$ = - 49,248, CHCl_3 , c = 0,052 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,57-8,46 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 6,7, 10,6 Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,07-2,88 (m, 3H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,43 (d, J = 7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; и другой энантиомер (28,99 мг, 63,37 мкмоль, выход 9,95%, чистота 100%, СФХ: R_t 1,388 мин, ЭИ = 99,8%, $[\alpha]^{24,0}_D$ = - 61,368, CHCl_3 , c = 0,052 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,56-8,46 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 6,4, 10,5 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 6,6, 10,5 Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,43 (d, J = 7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27

Синтез соединений I-26a и I-26b

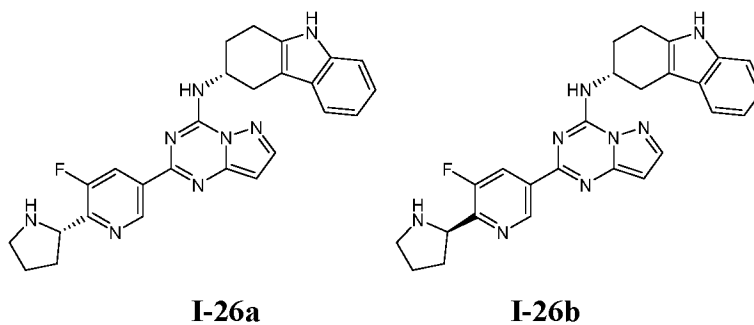
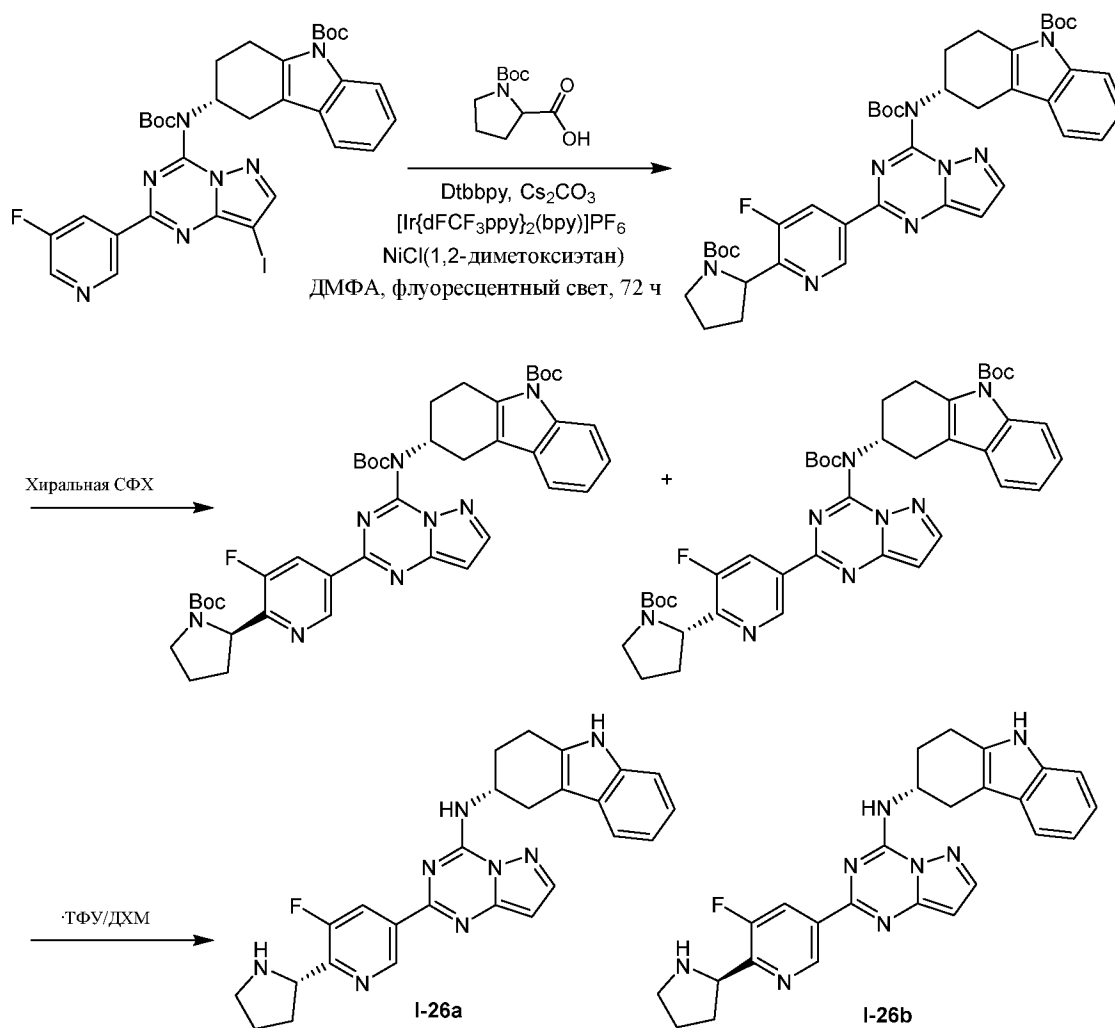
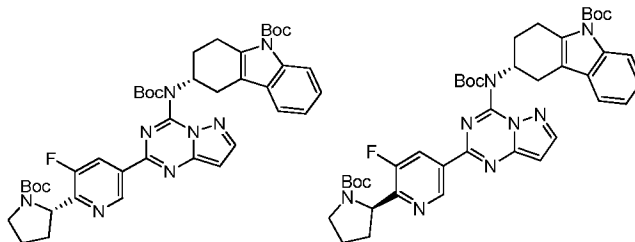


Схема синтеза:



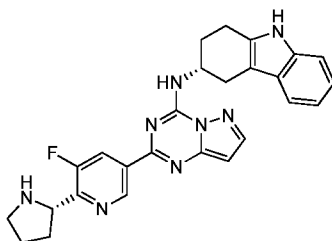
Стадия 1: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-2-[6-[(2*S*)-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]-5-фтор-3-пиридил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат & *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-2-[6-[(2*R*)-1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]-5-фтор-3-пиридил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



[00279] Дихлорникель;1,2-диметоксиэтан (11,74 мг, 53,42 мкмоль, 0,1 экв.) и 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (14,34 мг, 53,42 мкмоль, 0,1 экв.) добавляли в ДМФА (3 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в атмосфере N₂ пока не получали раствор зеленого цвета. [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆ (5,99 мг, 5,34 мкмоль, 0,01 экв.), Cs₂CO₃ (348,12 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.), к указанной выше смеси добавляли 1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-карбоновую кислоту (1,47 г, 6,81 ммоль, 12,74 экв.) и раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (400 мг, 534,22 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали и облучали стандартной светодиодной лампой мощностью 72 Вт при 25 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 5% раствором LiOH (30 мл x 3). Органический слой концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45) и отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250мм *30мм,5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 45%-45%), в результате чего получали энантиомер промежуточного соединения (75 мг, 86,62 мкмоль, выход 16,2%, чистота 88,8%, СФХ: R_t = 4,012 мин) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,44-9,33 (m, 1H), 8,31 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 1H), 5,32-5,13 (m, 1H), 4,99-4,85 (m, 1H), 3,78-3,51 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 3H),

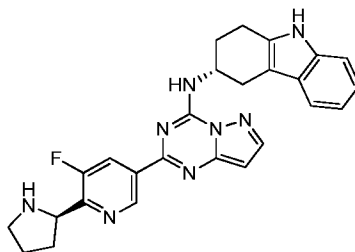
2,50 (td, $J = 6,2, 12,0$ Гц, 1H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 6,1, 11,7$ Гц, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,38 (t, $J = 9,0$ Гц, 9H), 1,35-1,13 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 769,4 $[M+H]^+$ и другой энантиомер промежуточного соединения (65 мг, 69,66 мкмоль, 13,04% выход, чистота 82,4%, СФХ: $R_t = 4,590$ мин) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 9,45-9,33 (m, 1H), 8,31 (dd, $J = 1,5, 10,8$ Гц, 1H), 8,27-8,15 (m, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,76-6,62 (m, 1H), 5,31-5,13 (m, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 3H), 3,38-3,10 (m, 3H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,36 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,10 (dd, $J = 6,2, 11,1$ Гц, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,38 (t, $J = 8,6$ Гц, 9H), 1,27-1,23 (m, 4H), 1,21-1,16 (m, 5H); ЭР-ЖХМС m/z 769,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (3*R*)-*N*-[2-[5-Фтор-6-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-3-пиридил]-8-[(2*R*)-пирролидин-2-ил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-26a)



[00280] Один из энантиомеров промежуточного соединения (75 мг, 70,99 мкмоль, 1 экв.) добавляли к смеси ТФУ (2 мл) и ДХМ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl ; колонка: YMC-Actus Triart C18 100*30мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 25%-55%, 10 min). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали энантиомер (31,27 мг, 48,33 мкмоль, выход 68,1%, чистота 100,0%, 3*NHCl*, СФХ: $R_t = 1,230$ мин, ЭИ = 99,6%, $[\alpha]^{25,6_D} = +96,138$, $MeOH$, $c = 0,050$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 1,5, 10,8$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,13 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,15-2,90 (m, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 469,2 $[M+H]^+$.

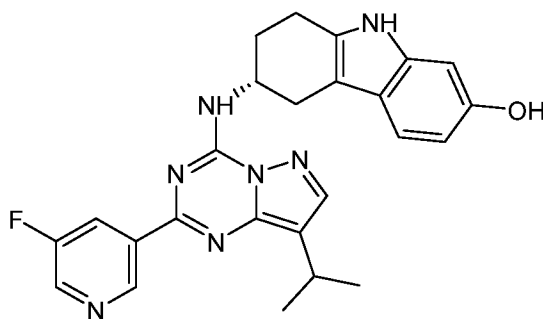
Стадия 3: (3*R*)-*N*-[2-[5-Фтор-6-[(2*R*)-пирролидин-2-ил]-3-пиридил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-26b)



[00281] Другой энантиомер промежуточного соединения (65 мг, 69,66 мкмоль, 1 экв.) добавляли к ТФУ (2 мл) и ДХМ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: YMC-Actus Triart C18 100*30мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 min). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали другой энантиомер (26,79 мг, 46,36 мкмоль, выход 66,6%, чистота 100,0%, 3HCl, СФХ: $R_t = 0,655$ мин, ЭИ = 100,0%, $[\alpha]^{25,6}_D = +23,602$, MeOH, $c = 0,050$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 1,5, 10,8$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,14 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,16-2,90 (m, 3H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 469,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

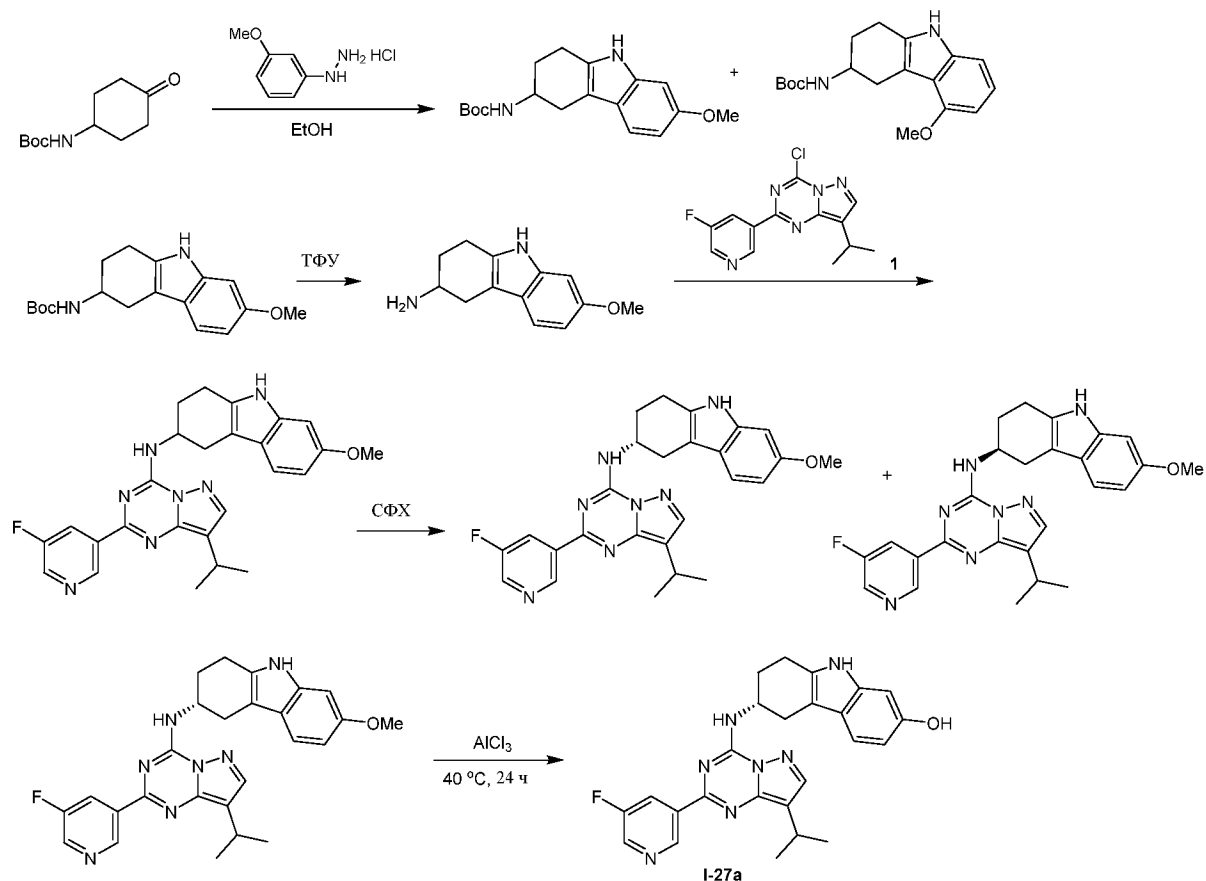
Пример 28

Синтез соединения I-27a

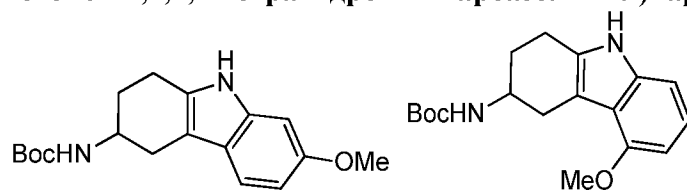


I-27a

Схема синтеза:



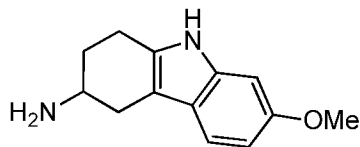
Стадия 1: *трет*-Бутил-*N*-(5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамат и *трет*-Бутил-*N*-(7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамат



[00282] Смесь *трет*-бутил-*N*-(4-оксоциклогексил)карбамата (2 г, 9,38 ммоль, 2,00 мл, 1 экв.) и (3-метоксифенил)гидразин;гидрохлорида (1,64 г, 9,38 ммоль, 1 экв.) в EtOH (40 мл) перемешивали при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-

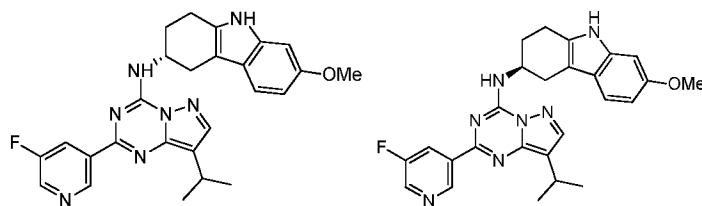
1*H*-карбазол-3-ил)карбамат (360 мг, 1,10 ммоль, выход 11,7%, чистота 96,5%) в виде желтого твердого вещества (ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,40). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,31 (dd, J = 5,3, 16,1 Гц, 1H), 2,88-2,74 (m, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 261,1 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$. И *трет*-бутил-*N*-(7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамат (1,1 г, 3,37 ммоль, выход 35,9%, чистота 96,9%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,73 (dd, J = 2,3, 8,7 Гц, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 5,0, 15,3 Гц, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 6,8, 15,2 Гц, 1H), 2,07 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 1,95 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 261,2 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 7-Метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



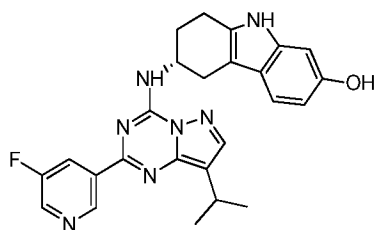
[00283] К раствору *трет*-бутил-*N*-(7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамата (250 мг, 765,66 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 35,28 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (270 мг, 735,69 мкмоль, выход 96,1%, чистота 90,0%, ТФУ) в виде желтого масла который применяли на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,38 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 2,1, 8,7 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,14 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,27-2,04 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 217,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин и (3*S*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00284] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5] триазина (170 мг, 513,42 мкмоль, 1 экв.), 7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (230,65 мг, 628,48 мкмоль, 1,22 экв., ТФУ) и DIEA (265,42 мг, 2,05 ммоль, 357,71 мкл, 4 экв.) в CH₃CN (20 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 5/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2) затем отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250мм *30мм,5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 40%-40%), в результате чего получали пик 1 (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (70 мг, 139,55 мкмоль, выход 27,2%, чистота 94,0%, СФХ: R_t = 2,566 мин) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,38-2,26 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 472,3 [M+H]⁺; и пик 2 (3*S*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (110 мг, 228,62 мкмоль, выход 44,5%, чистота 98,0%, R_t = 3,445 мин) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,45 (td, *J* = 2,2, 9,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,03-2,87 (m, 3H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 472,3 [M+H]⁺.

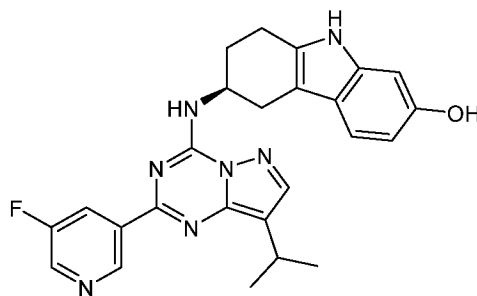
Стадия 4: (6*R*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-2-ол (I-27a)



[00285] К раствору (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (70 мг, 139,55 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли AlCl_3 (1 г, 7,50 ммоль, 409,84 мкл, 53,74 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч. Смесь подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (6*R*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-2-ол (19,20 мг, 36,20 мкмоль, выход 25,9%, чистота 100,0%, 2*HCl*, СФХ: $R_t = 1,170$ мин, ЭИ = 97,588%, $[\alpha]^{25,6}_D = +5,799$ (MeOH, $c = 0,051$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,72-8,65 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,56 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Гц, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

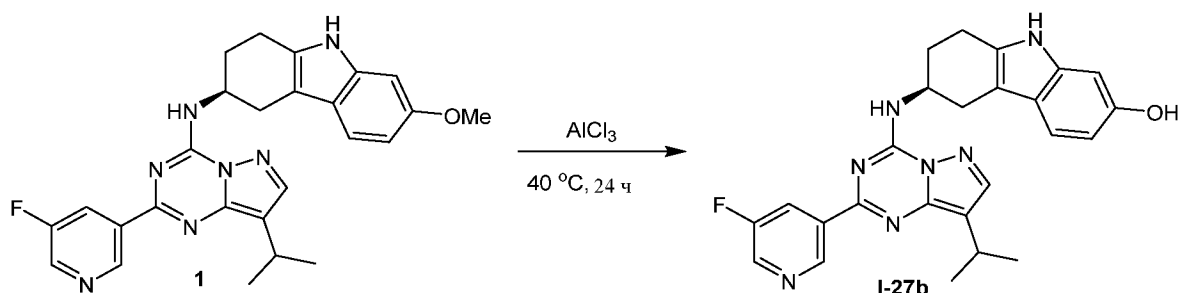
Пример 29

Синтез соединения I-27b

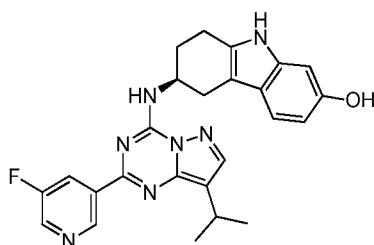


I-27b

Схема синтеза:



Стадия 1: (6*S*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-2-ол (**I-27b**)



[00286] (3*S*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-7-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (90 мг, 187,05 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли AlCl_3 (1 г, 7,50 ммоль, 409,84 мкл, 40,09 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Смесь подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)- ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (6*S*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-2-ол (17,76 мг, 33,48 мкмоль, выход 17,9%, чистота 100,0%, 2*HCl*, СФХ: $R_t = 0,861$ мин, $[\alpha]^{25,6}_D = -19,229$ (MeOH, $c = 0,051$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,73-8,66 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,56 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Гц, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,03-2,85 (m, 3H), 2,36 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30

Синтез соединений I-29a, I-29b и I-29c

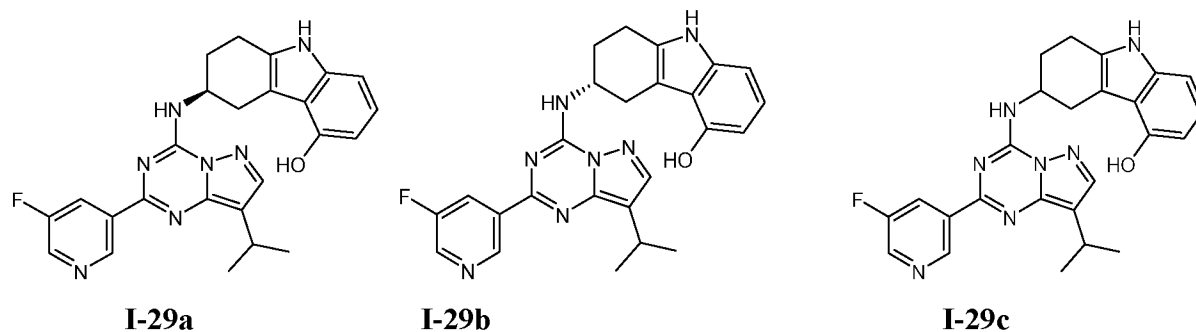
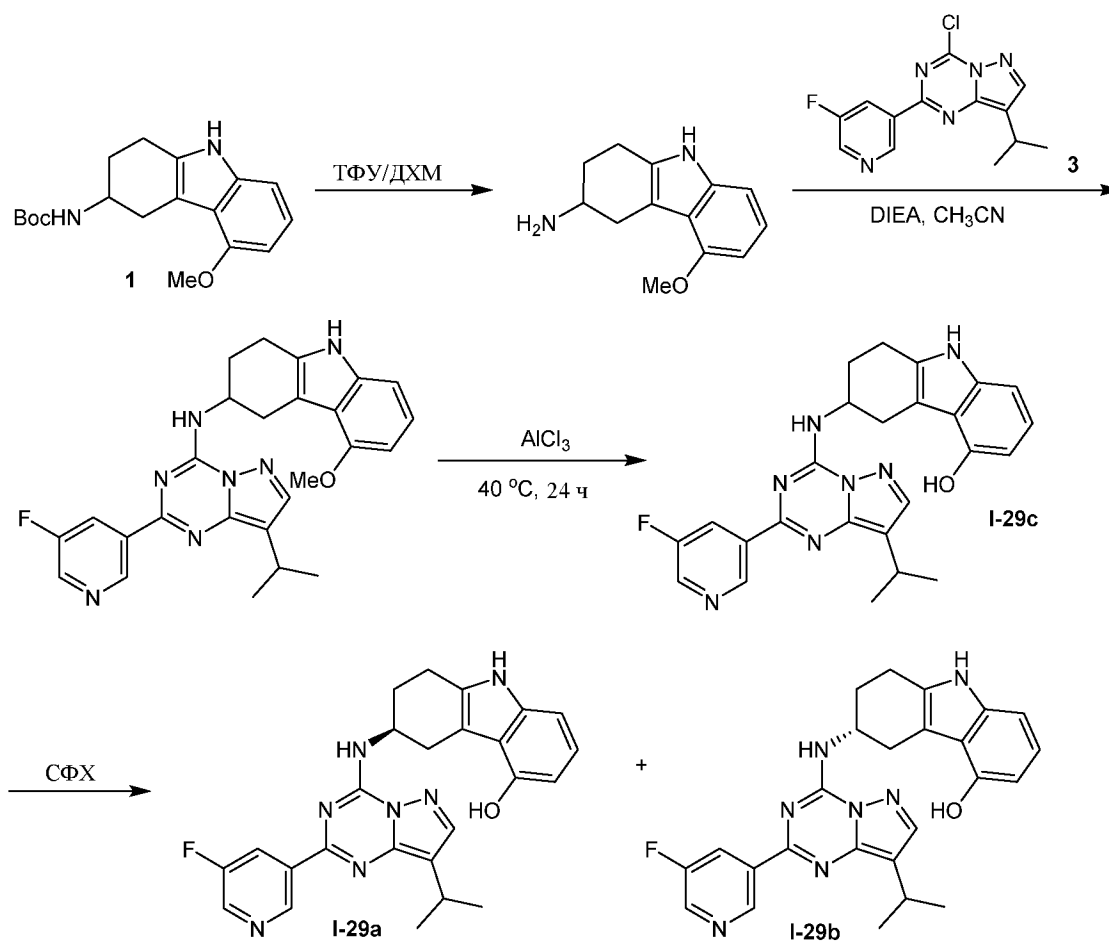
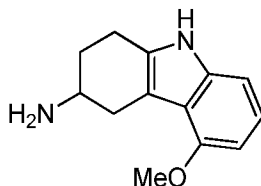


Схема синтеза:

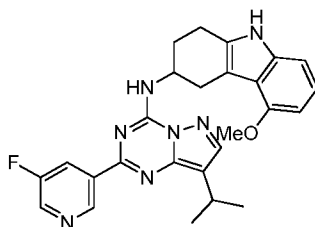


Стадия 1: 5-Метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



[00287] К раствору *трет*-бутил-*N*-(5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамата (170 мг, 526,56 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 51,30 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (180 мг, 511,17 мкмоль, выход 97,1%, чистота 93,8%, ТФУ) в виде масла коричневого цвета. Этот продукт использовали на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 6,99-6,93 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,46 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 5,1, 15,7 Гц, 1H), 3,01-2,90 (m, 3H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 217,3 [M+H]⁺.

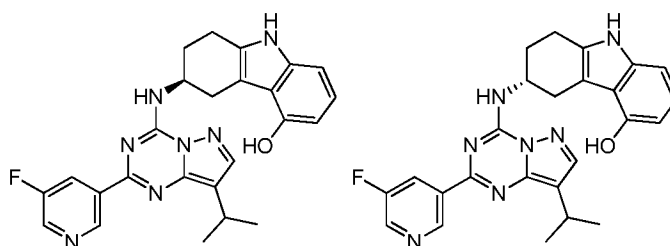
Стадия 2: *N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00288] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (120 мг, 362,41 мкмоль, 1 экв.), 5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (153,14 мг, 434,90 мкмоль, 1,2 экв., ТФУ) и DIEA (187,35 мг, 1,45 ммоль, 252,50 мкл, 4 экв.) в CH₃CN (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли масло коричневого цвета (200 мг) ПЭ/ЕtОAc (1/1, 20 мл) и перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и твердое вещество собирали, промывали ПЭ/ЕtОAc (2/1, 5 мл x 2), обрабатывали под вакуумом, в результате чего получали *N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (180 мг, 335,93 мкмоль, выход 92,7%, чистота 88,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,70 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,47-8,40 (m, 1H), 8,15 (s,

1H), 6,40 (dd, $J = 1,8$, 6,8 Гц, 1H), 4,78 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,13 (d, $J = 3,0$ Гц, 2H), 2,83 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 2,16 (d, $J = 4,3$ Гц, 2H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 472,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (6*S*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-4-ол (I-29a) и (6*R*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-4-ол (I-29b)

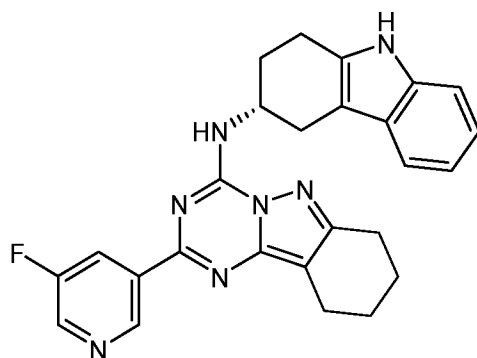


[00289] К раствору *N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-5-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (170 мг, 317,27 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли $AlCl_3$ (2 г, 15,00 ммоль, 819,67 мкл, 47,28 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин), затем отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250мм*30мм,10мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ EtOH]; В%: 50%-50%), в результате чего получали энантиомер (15,72 мг, 34,36 мкмоль, выход 10,8%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 1,284$ мин, $[\alpha]^{26,1}_D = -19,164$ (MeOH, $c = 0,022$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,33 (dd, $J = 1,8$, 6,8 Гц, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 5,3$, 15,8 Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 8,7$, 15,4 Гц, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,36 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,3 $[M+H]^+$; и другой энантиомер (15,15 мг, 33,11 мкмоль, выход 10,4%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 1,853$ мин, $[\alpha]^{25,8}_D = +16,454$ (MeOH, $c = 0,007$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm

9,42 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,33 (dd, $J = 1,6, 6,7$ Гц, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 5,0, 15,3$ Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 8,5, 15,8$ Гц, 1H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,36 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,2 $[M+H]^+$.

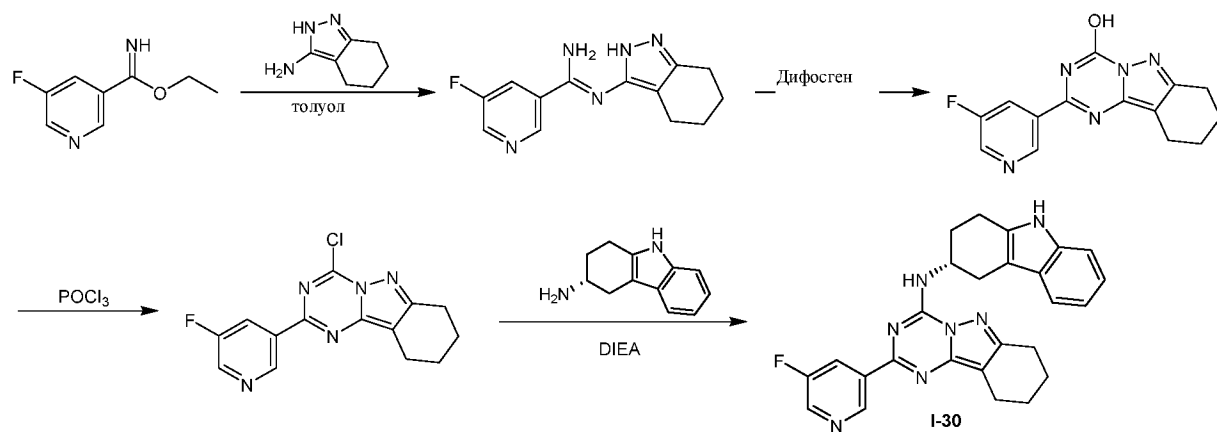
Пример 31

Синтез соединения I-30

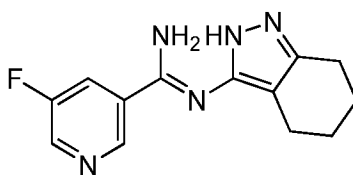


I-30

Схема синтеза:

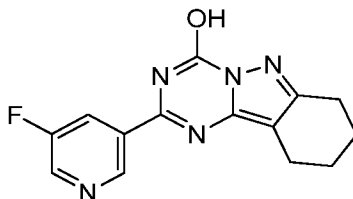


Стадия 1: 5-Фтор-*N'*-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-3-ил)пиридин-3-карбоксамидин



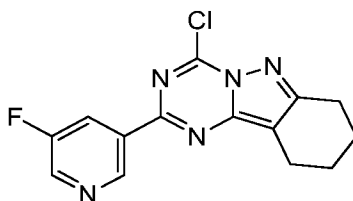
[00290] К перемешиваемому раствору этил-5-фторпиридин-3-карбоксимидата (100 мг, 564,91 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли 4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-3-амин (98,09 мг, 564,91 мкмоль, 1 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 0°С в бане с ледяной водой и фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали, в результате чего получали 5-фтор-*N'*-(4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-3-ил)пиридин-3-карбоксаимидин (139 мг, 482,49 мкмоль, выход 85,4%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 12,08 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,97-8,84 (m, 2H), 8,31 (td, *J* = 2,3, 9,0 Гц, 1H), 2,60 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,70 (dd, *J* = 6,7, 13,6 Гц, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 260,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-7,8,9,10-тетрагидро-[1,3,5]триазино[1,2-*b*]индазол-4-ол



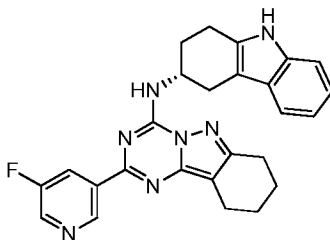
[00291] К перемешиваемому раствору 5-фтор-*N'*-(4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-3-ил)пиридин-3-карбоксаимидина (139 мг, 482,49 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляли трифосген (114,54 мг, 578,98 мкмоль, 69,84 мкл, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-7,8,9,10-тетрагидро-[1,3,5]триазино[1,2-*b*]индазол-4-ол (135 мг, неочищенный) в виде желтого масла который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,41 (td, *J* = 2,1, 9,3 Гц, 1H), 2,82 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 1,87 (dd, *J* = 8,7, 15,2 Гц, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 286,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-7,8,9,10-тетрагидро-[1,3,5]триазино[1,2-*b*]индазол



[00292] К перемешиваемому раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-7,8,9,10-тетрагидро-[1,3,5]триазино[1,2-*b*] индазол-4-ола (135 мг, 473,23 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли DIEA (183,48 мг, 1,42 ммоль, 247,28 мкл, 3 экв.) и POCl₃ (742,50 мг, 4,84 ммоль, 450,00 мкл, 10,23 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-7,8,9,10-тетрагидро-[1,3,5]триазино[1,2-*b*]индазол (150 мг, неочищенного, 2HCl) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС *m/z* 304,0, 306,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: (3*R*)-*N*-[8-Изопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-30)

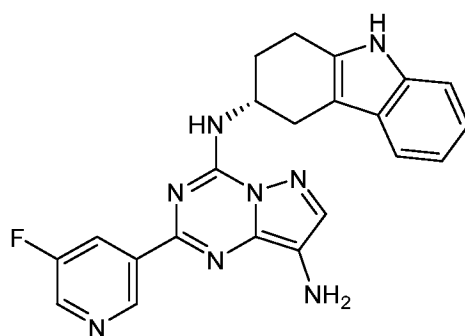


[00293] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-7,8,9,10-тетрагидро-[1,3,5]триазино[1,2-*b*]индазола (150 мг, 398,25 мкмоль, 1 экв., 2HCl) в ACN (10 мл) добавляли DIEA (257,35 мг, 1,99 ммоль, 346,84 мкл, 5 экв.) и (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (74,18 мг, 398,25 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: DuraShell 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 59%-89%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-*N*-[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]-7,8,9,10-тетрагидро-[1,3,5]триазино[1,2-*b*]индазол-4-амин (60,53 мг, 114,98 мкмоль, выход 28,9%, чистота 100,0%, 2HCl, [α]^{30,4}_D = + 8,157 (ДМСО, с = 0,108 г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,61-8,54 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,84

(m, 1H), 3,28 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,11-2,88 (m, 3H), 2,81 (td, $J = 5,9, 11,7$ Гц, 4H), 2,43-2,20 (m, 2H), 1,91 (dd, $J = 7,1, 13,9$ Гц, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 454,2 $[M+H]^+$.

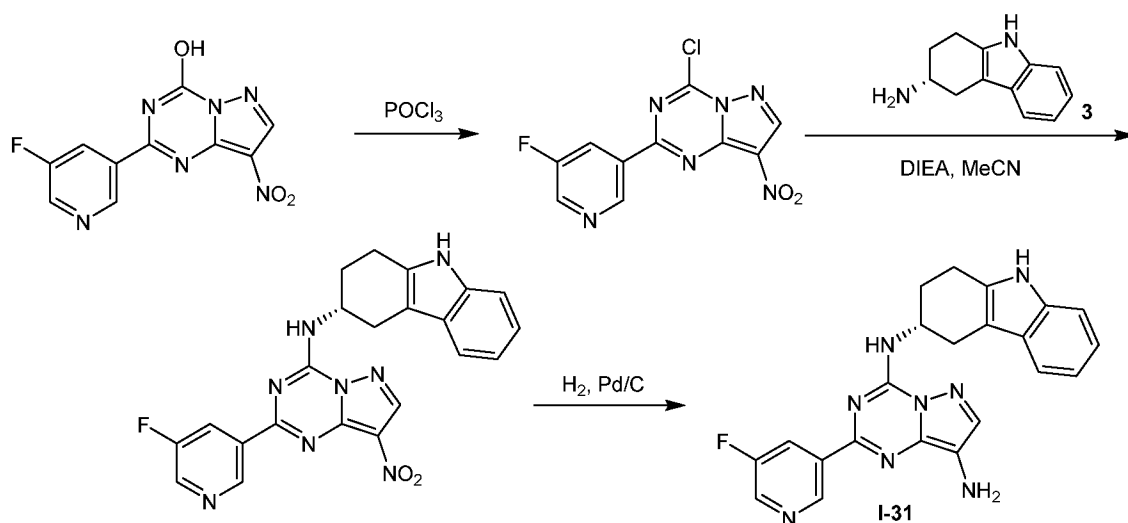
Пример 32

Синтез соединения I-31

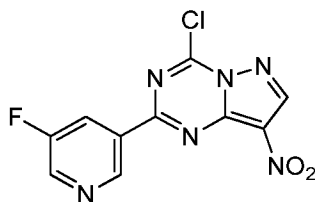


I-31

Схема синтеза:



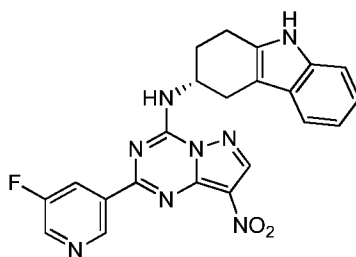
Стадия 1: 4-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



[00294] К раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола

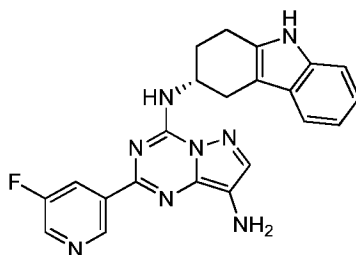
(500 мг, 1,81 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли POCl_3 (33,00 г, 215,22 ммоль, 20 мл, 118,88 экв.) и DIEA (701,94 мг, 5,43 ммоль, 946,01 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (533,39 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 295,0, 297,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (3R)-N-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин)



[00295] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (300 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (30 мл) добавляли DIEA (526,40 мг, 4,07 ммоль, 709,43 мкл, 4 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (189,65 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc =100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,3), в результате чего получали (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (100 мг, 225,01 мкмоль, выход 22,1%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,59 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,60-8,53 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 4,9, 15,7 Гц, 1H), 3,11-2,93 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

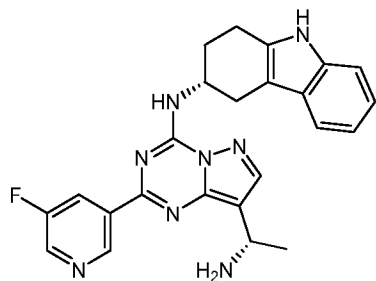
Стадия 3: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-N4-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4,8-диамин (I-31)



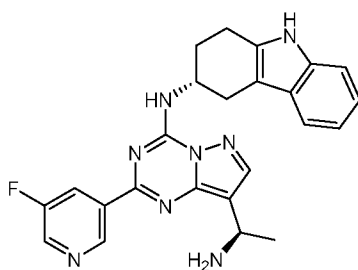
[00296] Смесь (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (60 мг, 135,01 мкмоль, 1 экв.), Zn (353,13 мг, 5,40 ммоль, 40 экв.) и NH₄Cl (288,87 мг, 5,40 ммоль, 40 экв.) в H₂O (5 мл) и EtOH (20 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза, смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100*30мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-58%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-N4-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4,8-диамин (17,03 мг, 39,37 мкмоль, выход 29,2%, чистота 95,8%, $[\alpha]^{29,6}_D = +20,592$ (ДМСО, c = 0,038 г/100 мл) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,70-8,61 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,16-2,90 (m, 3H), 2,40 (s, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 415,2 [M+H]⁺.

Пример 33

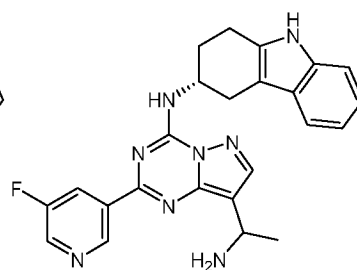
Синтез соединений I-32a, I-32b и I-32c



I-32a

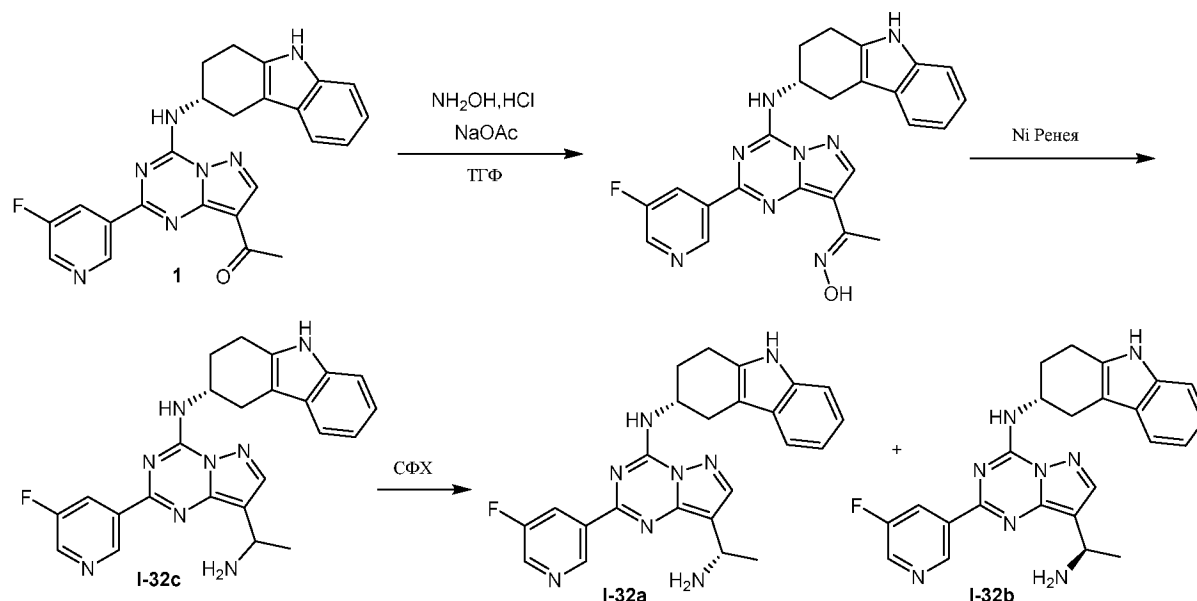


I-32b

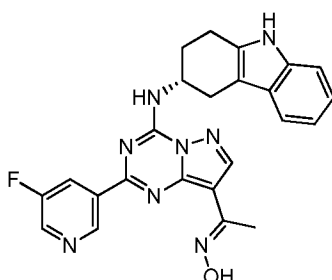


I-32c

Схема синтеза:



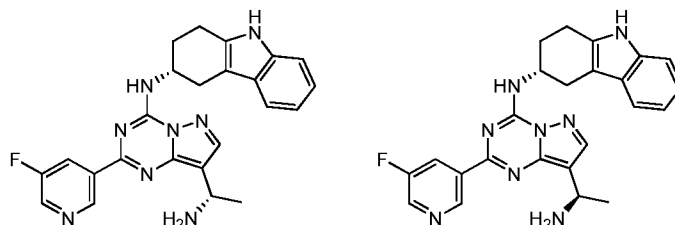
Стадия 1: 1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]этанон оксим



[00297] К раствору 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]этанона (200 мг, 453,04 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (37,78 мг, 543,65 мкмоль, 1,2 экв.) и NaOAc (55,75 мг, 679,56 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и добавляли воду (20 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]этанон оксим (200 мг, 413,17 мкмоль, выход 91,2%, чистота 94,3%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без

дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 8,51-8,41 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,09-2,88 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 3H), 2,42-2,20 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (3*R*)-*N*-[8-[(1*S*)-1-Аминоэтил]-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-32a) и (3*R*)-*N*-[8-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-32b)

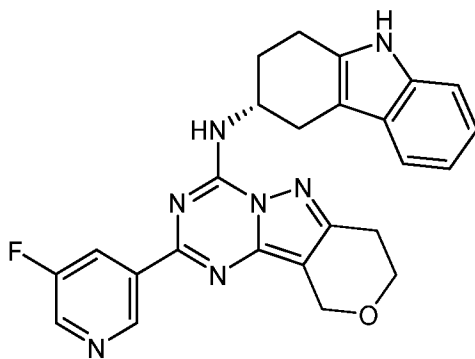


[00298] Смесь 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этанон оксим (80 мг, 165,27 мкмоль, 1 экв.), Ni Ренея (100 мг, необходимо удалить воду) и NH_3/MeOH (7 М, 2,40 мл) в MeOH (30 мл) перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: Phenomenex-Amylose-1 (250мм *30мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 40%-40%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из пиков концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150*30мм 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 43%-73%, 9 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 8/1, $R_f = 0,30$), в результате чего получали энантиомер (14,53 мг, 32,84 мкмоль, выход 19,9%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,832$, ЭИ = 98,162%, $[\alpha]^{28,9}_D = -32,128$ (MeOH, $c = 0,020$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,09-2,87 (m, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,26 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[\text{M}$ -

$\text{NH}_2]^+$. Другой из этих пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: Phenomenex-Amylose-1 (250мм *30мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 40%-40%). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 8/1, R_f = 0,30), в результате чего получали другой энантиомер (4,48 мг, 9,70 мкмоль, выход 5,9%, чистота 95,8%, СФХ: R_t = 3,640, ЭИ = 96,138%, $[\alpha]^{29,4}_D = -24,575$ (MeOH, $c = 0,006$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,13-2,84 (m, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

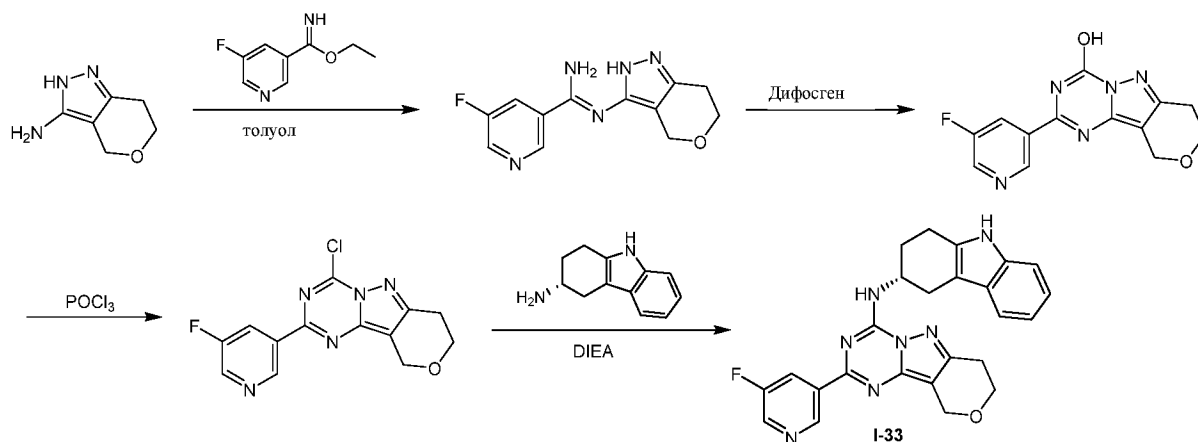
Пример 34

Синтез соединения I-33

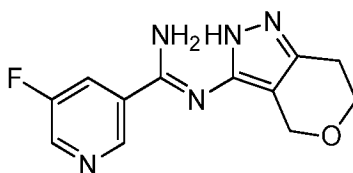


I-33

Схема синтеза:

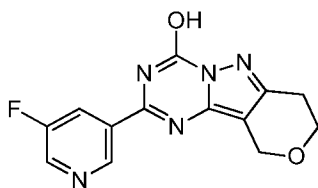


Стадия 1: 5-Фтор-*N'*-(2,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-*c*]пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксамидин



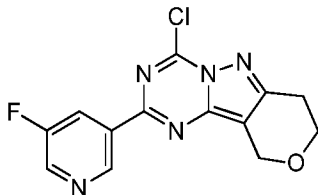
[00299] К перемешиваемому раствору этил-5-фторпиридин-3-карбоксимидата (381,63 мг, 2,16 ммоль, 1 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли 2,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-*c*]пиразол-3-амин (300 мг, 2,16 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С в бане с ледяной водой и фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали, в результате чего получали 5-фтор-*N'*-(2,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-*c*]пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксамидин (415 мг, 1,54 ммоль, выход 71,3%, чистота 96,8%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 262,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7H-пирано[2,3]пиразоло[2,4-*c*][1,3,5]триазин-4-ол



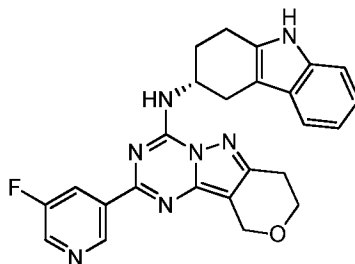
[00300] К перемешиваемому раствору 5-фтор-*N*-(2,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-*c*]пиразол-3-ил)пиридин-3-карбоксамидин (415 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляли дифосген (760,49 мг, 3,84 ммоль, 463,71 мкмкл, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 28 °С и фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7*H*-пирано[2,3]пиразоло[2,4-*c*] [1,3,5]триазин-4-ол (450 мг, неочищенного, HCl) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,46 (td, *J* = 2,3, 8,8 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 288,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7*H*-пирано[2,3]пиразоло[2,4-*c*][1,3,5]триазин



[00301] К перемешиваемому раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7*H*-пирано[2,3]пиразоло[2,4-*c*][1,3,5]триазин-4-ола (150 мг, 463,38 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (5 мл) добавляли DIEA (179,66 мг, 1,39 ммоль, 242,13 мкл, 3 экв.) и POCl₃ (726,84 мг, 4,74 ммоль, 440,51 мкл, 10,23 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7*H*-пирано[2,3]пиразоло [2,4-*c*][1,3,5]триазин (160 мг, неочищенный, 2HCl) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС *m/z* 306,1, 308,0 [M+H]⁺.

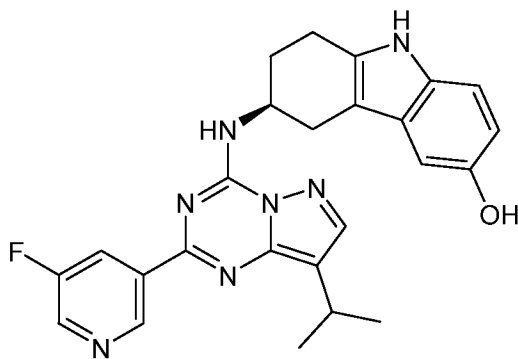
Стадия 4: (3*R*)-*N*-[8-Изопропил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-33)



[00302] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7H-пирано[2,3]пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазина (160 мг, 422,59 мкмоль, 1 экв., 2HCl) в ACN (10 мл) добавляли DIEA (273,08 мг, 2,11 ммоль, 368,03 мкл, 5 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (82,64 мг, 443,72 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: DuraShell 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 52%-82%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]-8,10-дигидро-7H-пирано[2,3]пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазин-4-амин (34,1 мг, 64,53 мкмоль, выход 15,3%, чистота 100,0%, 2HCl, $[\alpha]^{28,6}_D = +17,400$ (ДМСО, $c = 0,050$ г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,80-8,71 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,08-2,87 (m, 5H), 2,36 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 456,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

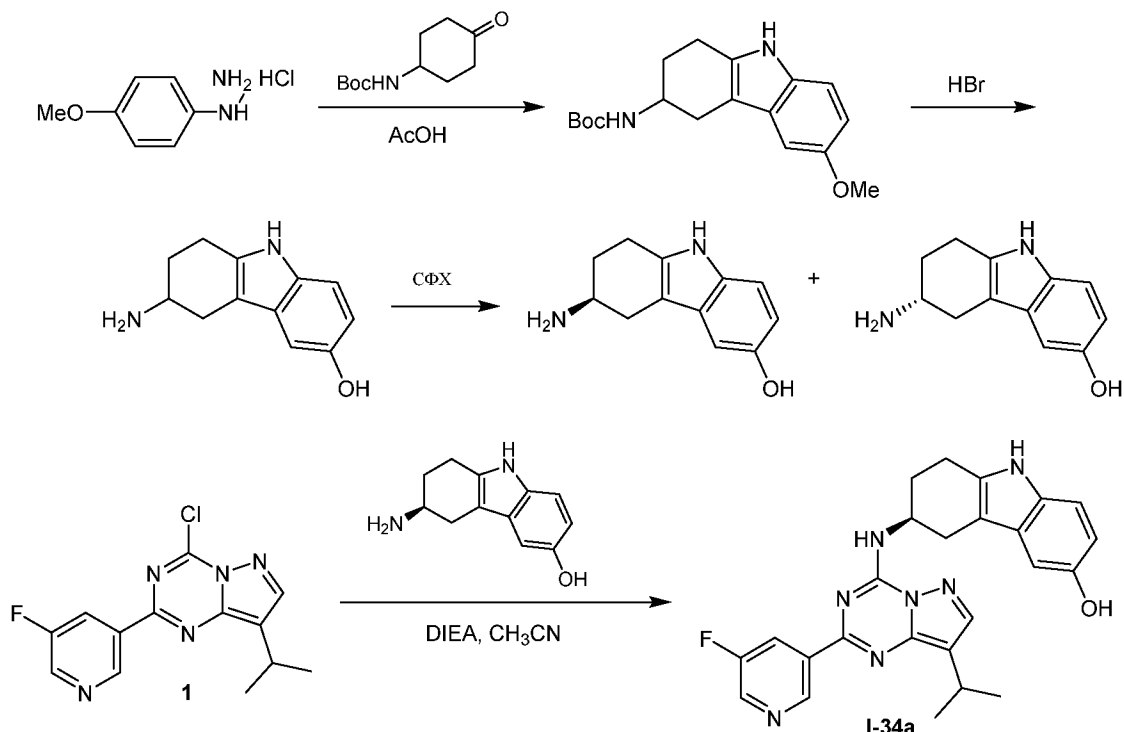
Пример 35

Синтез соединения I-34a

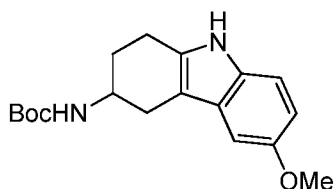


I-34a

Схема синтеза:



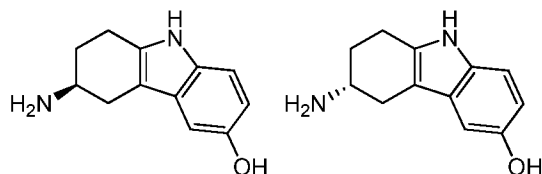
Стадия 1: *трет*-Бутил-*N*-(6-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамат



[00303] К раствору (4-метоксифенил)гидразина (2 г, 11,45 ммоль, 1 экв., HCl) в EtOH (40 мл) добавляли *трет*-бутил-*N*-(4-оксоциклогексил)карбамат (2,44 г, 11,45 ммоль, 2,44 мл, 1 экв.) и затем смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(6-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамат (2,9 г, 8,71 ммоль, выход 76,1%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,11 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 5,3, 14,8 Гц, 1H),

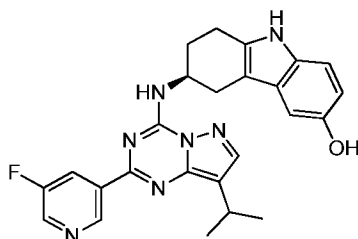
2,86-2,75 (m, 2H), 2,48 (dd, $J = 9,2, 14,8$ Гц, 1H), 2,11 (dd, $J = 3,3, 8,2$ Гц, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 317,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (6*S*)-6-Амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол & (6*R*)-6-Амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол



[00304] Раствор *трет*-бутил-*N*-(6-метокси-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил)карбамата (500 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) в НВг (10 мл) перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,40$) показала, что исходное вещество было израсходовано, и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250мм *30мм,10мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ EtOH]; В%: 50%-50%), в результате чего получали (6*S*)-6-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол (90 мг, 432,98 мкмоль, выход 28,9%, чистота 97,3%, СФХ: $R_t = 3,057$) в виде твердого вещества серого цвета,. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,04 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,56 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Гц, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 4,6, 14,7$ Гц, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,37 (dd, $J = 8,8, 14,7$ Гц, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,75 (tdd, $J = 7,9, 10,2, 12,6$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 203,2 $[M+H]^+$. И (6*R*)-6-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол (90 мг, 435,20 мкмоль, выход 29,0%, чистота 97,8%, СФХ: $R_t = 3,863$) в виде твердого вещества серого цвета,. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,04 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,56 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Гц, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 5,0, 15,0$ Гц, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,38 (dd, $J = 8,8, 14,9$ Гц, 1H), 2,07 (td, $J = 4,2, 8,2$ Гц, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 203,2 $[M+H]^+$.

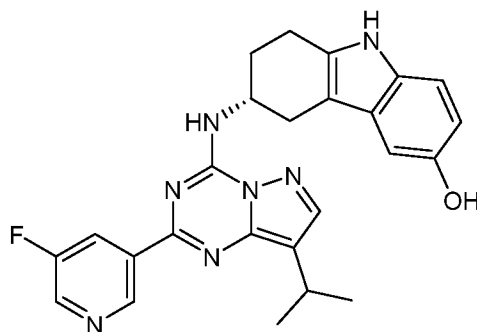
Стадия 3: (6*S*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил] амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол (I-34a)



[00305] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (100 мг, 336,29 мкмоль, 1 экв.), (6*S*)-6-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ола (69,90 мг, 336,29 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (173,85 мг, 1,35 ммоль, 234,30 мкл, 4 экв.) в ACN (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (6*S*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол (16,09 мг, 28,70 мкмоль, выход 8,5%, чистота 94,6%, 2HCl, СФХ: $R_t = 2,082$, ЭИ = 97,2%, $[\alpha]^{31,0}_D = -54,724$, ДМСО, $c = 0,040$ г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,45 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 1,5, 9,8$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J = 2,3, 8,5$ Гц, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,23 (td, $J = 6,8, 13,7$ Гц, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,19 (d, $J = 3,3$ Гц, 2H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

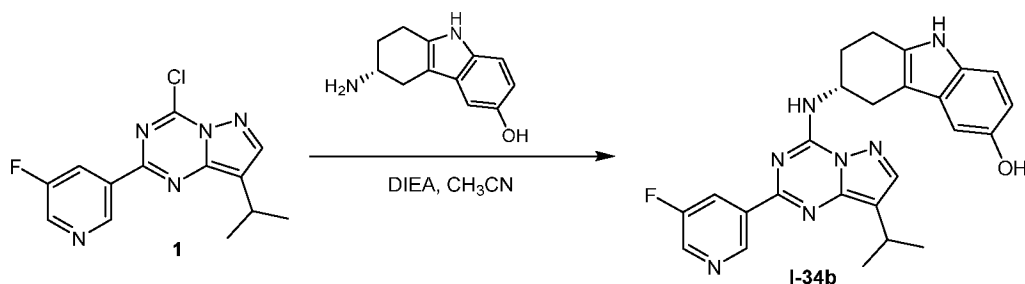
Пример 36

Синтез соединения I-34b

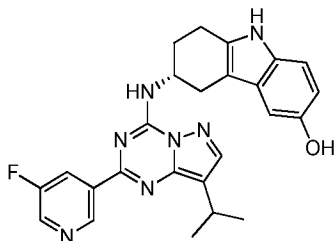


I-34b

Схема синтеза:



Стадия 1: (6*R*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол (I-34b)



[00306] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (100 мг, 336,29 мкмоль, 1 экв.), (6*R*)-6-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ола (69,55 мг, 336,29 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (173,85 мг, 1,35 ммоль, 234,30 мкл, 4 экв.) в ACN (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%НCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (6*R*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-карбазол-3-ол (15,02 мг, 27,13 мкмоль, выход 8,1%, чистота 95,8%, 2HCl, СФХ: $R_t = 3,105$, $[\alpha]^{30,9}_D = +14,611$, ДМСО, $c = 0,022$ г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,45 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J = 1,6, 9,9$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J = 2,3, 8,5$ Гц, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,24 (td, $J = 7,0, 13,9$ Гц, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 458,2 $[M+H]^+$.

Пример 37

Синтез соединения I-35a

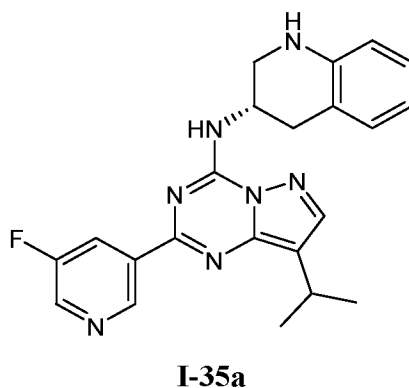
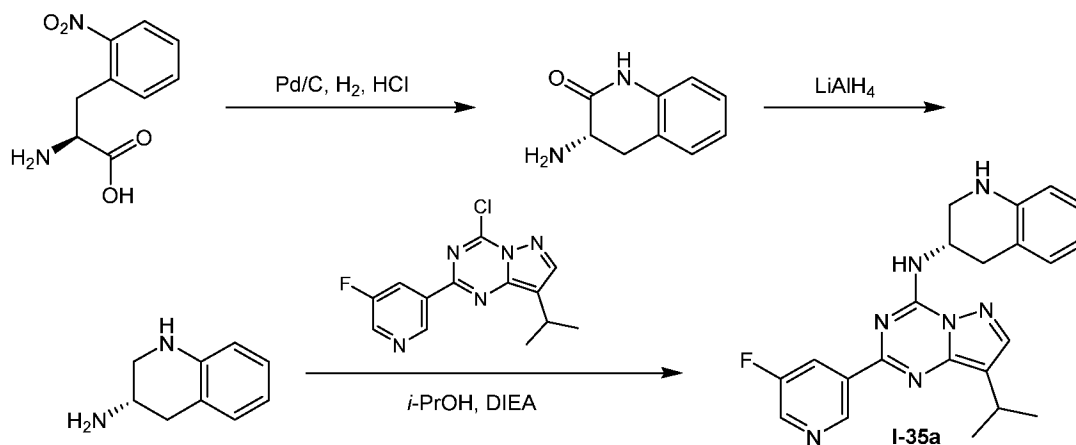
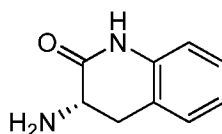


Схема синтеза:



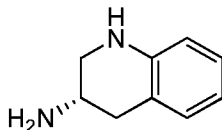
Стадия 1: (3S)-3-Амино-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



[00307] К раствору (2S)-2-амино-3-(2-нитрофенил)пропановой кислоты (500 мг, 2,38 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли HCl (12 M, 198,24 мкл, 1 экв.) и Pd/C (1 г, чистота 10%). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в атмосфере H₂ (50 psi (примерно 345 кПа)) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, в результате чего получали (3S)-3-амино-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он (420 мг, 2,33 ммоль, выход 98,0%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,29-7,23 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,20 (dd, *J* = 6,7, 14,7 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H);

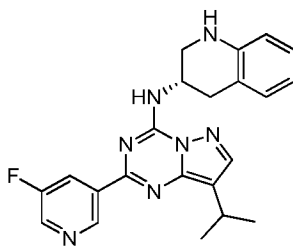
ЭР-ЖХМС m/z 163,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (3*S*)-1,2,3,4-Тетрагидрохинолин-3-амин



[00308] К раствору (3*S*)-3-амино-3,4-дигидро-1*H*-хинолин-2-он (120 мг, 665,89 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) порциями добавляли ЛАН (126,35 мг, 3,33 ммоль, 5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч. H₂O (1 мл), медленно добавляли 10% раствор NaOH (1 мл) и H₂O (3 мл) для гашения реакции. Затем добавляли MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали (3*S*)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (120 мг, 603,22 мкмоль, выход 90,6%, чистота 74,5%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 6,95-6,88 (m, 2H), 6,60-6,50 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,20 (ddt, J = 3,5, 4,7, 7,8 Гц, 1H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 7,5, 15,8 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 149,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (3*S*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (I-35a)



[00309] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5] триазина (100 мг, 336,29 мкмоль, 1 экв.), (3*S*)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (66,90 мг, 336,29 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (173,85 мг, 1,35 ммоль, 234,30 мкл, 4 экв.) в ACN (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 65%-95%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (3*S*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-

изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (69,33 мг, 132,86 мкмоль, выход 39,5%, чистота 98,3%, 3HCl, СФХ: Rt = 4,759, ЭИ = 99%, $[\alpha]^{29,2_D} = 5,265$, ДМСО, с = 0,032 г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,83 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 38

Синтез соединения I-35b

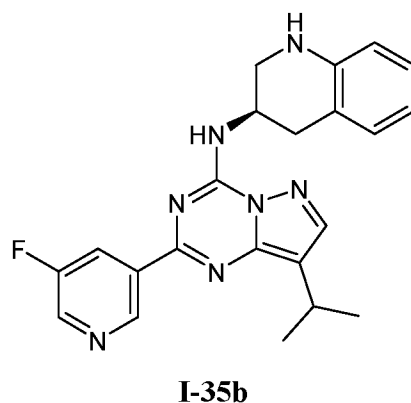
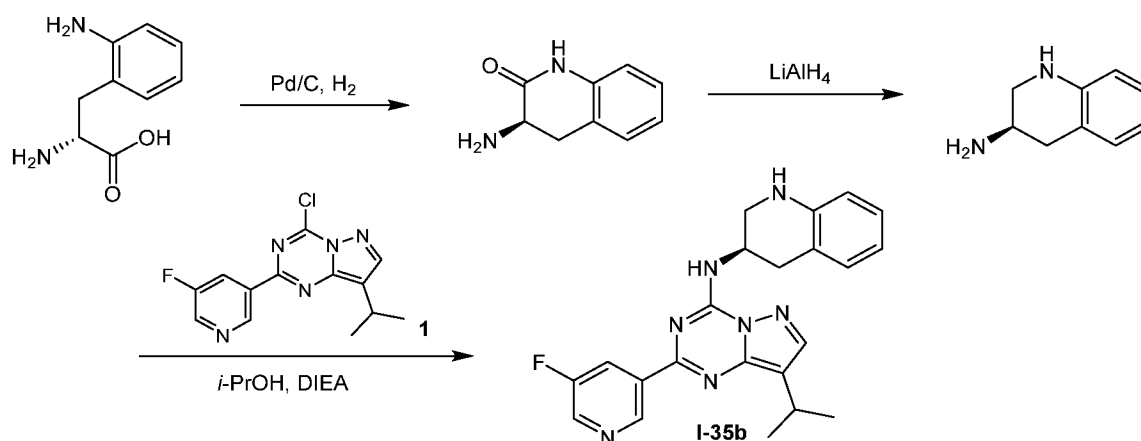
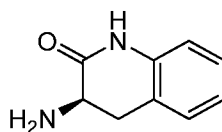


Схема синтеза:

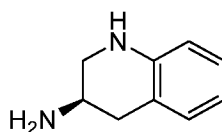


Стадия 1: (3R)-3-Амино-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он



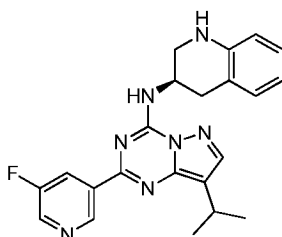
[00310] К раствору (2*R*)-2-амино-3-(2-нитрофенил)пропановой кислоты (500,00 мг, 2,38 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) и конц. HCl (12 М, 0,1 мл, чистота 36%, 0,5 экв.) добавляли Pd/C (50 мг, 2,38 ммоль, чистота 10%) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 12 ч при 40 °С в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали (3*R*)-3-амино-3,4-дигидро-1*H*-хинолин-2-он (500 мг, 2,27 ммоль, выход 95,2%, чистота 90,0%, HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,31-7,24 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,22 (dd, J = 6,7, 14,7 Гц, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 163,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-1,2,3,4-Тетрагидрохинолин-3-амин



[00311] К раствору (3*R*)-3-амино-3,4-дигидро-1*H*-хинолин-2-она (150 мг, 832,36 мкмоль, 1 экв., HCl) в ТГФ (20 мл) добавляли ЛАН (157,94 мг, 4,16 ммоль, 5 экв.) в атмосфере N₂ при 0 °С. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 ч. H₂O (0,5 мл), 10% раствор NaOH (0,5 мл) и H₂O (1,5 мл) последовательно медленно добавляли для гашения реакции. Затем Na₂SO₄ добавляли и фильтровали. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали (3*R*)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (100 мг, неочищенный) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 6,93-6,86 (m, 2H), 6,57-6,48 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 7,6, 16,4 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 149,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: (R)-N-(2-(5-Фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (I-35b)



[00312] К раствору (3R)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (100 мг, 674,74 мкмоль, 1 экв.) в CH₃CN (15 мл) добавляли 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (200,64 мг, 674,74 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (261,62 мг, 2,02 ммоль, 352,58 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм *30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; В%: 35%-35%, 8 мин). Желаемую фракцию концентрировали, в результате чего получали (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-амин (21,48 мг, 53,24 мкмоль, выход 7,8%, чистота 100%, СФХ: Rt = 5,123 мин, ЭИ = 99,58%, [α]^{30,2}_D = -37,52 (MeOH, c = 0,045 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,60-8,49 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,66-6,58 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 3,59 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 6,6, 11,2 Гц, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 404,2 [M+H]⁺.

Пример 39

Синтез соединения I-36a и I-36b

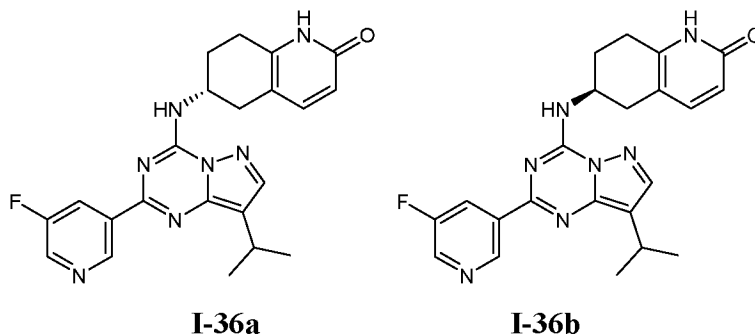
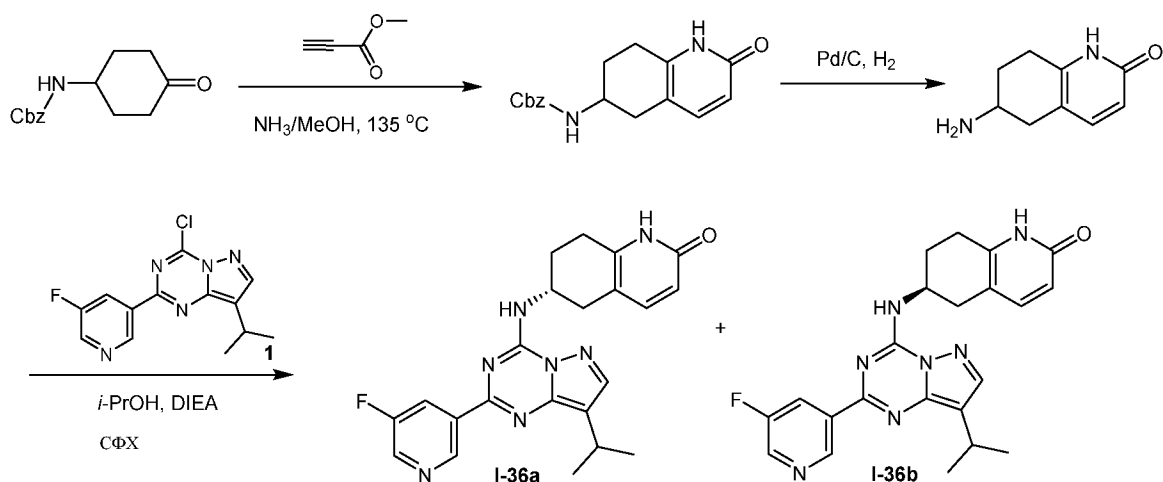
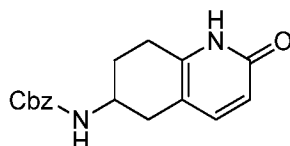


Схема синтеза:

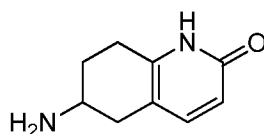


Стадия 1: Бензил-*N*-(2-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-хинолин-6-ил)карбамат



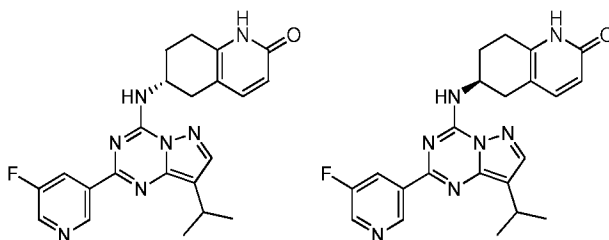
[00313] Смесь бензил-*N*-(4-оксоциклогексил)карбамата (2 г, 8,09 ммоль, 1 экв.), метилпроп-2-иноата (1,43 г, 16,98 ммоль, 1,41 мл, 2,1 экв.), NH_3/MeOH (7 М, 20 мл, 17,31 экв.) в *i*-PrOH (15 мл) перемешивали при 135°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, к которому добавляли MeOH (10 мл), перемешивали в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали, ополаскивали посредством MeOH (5 мл x 2), собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали бензил-*N*-(2-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-хинолин-6-ил)карбамат (900 мг, 3,02 ммоль, выход 37,3%, чистота 100%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,41-7,31 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 3H), 2,30 (dd, $J = 8,8$, 15,7 Гц, 1H), 1,88 (dd, $J = 4,2$, 8,3 Гц, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 299,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 6-Амино-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-хинолин-2-он



[00314] К раствору бензил-*N*-(2-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-хинолин-6-ил)карбамата (300 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (80 мг, 10%) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере H₂ (50 psi (примерно 345 кПа)). Смесь фильтровали, осадок ополаскивали посредством MeOH (30 мл x 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 6-амино-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-хинолин-2-он (165 мг, 897,33 мкмоль, выход 89,2%, чистота 89,3%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,34 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,34 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,80-2,67 (m, 3H), 2,32 (dd, *J* = 9,2, 15,7 Гц, 1H), 2,01 (ушир. s, 1H), 1,73-1,53 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 165,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: (*R*)-6-((2-(5-Фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1*H*)-он (I-36a) и (*S*)-6-((2-(5-Фторпиридин-3-ил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1*H*)-он (I-36b)



[00315] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (266,83 мг, 897,33 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (347,91 мг, 2,69 ммоль, 468,88 мкл, 3 экв.) и 6-амино-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-хинолин-2-он (165 мг, 897,33 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от EtOAc до EtOAc/MeOH = 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,54), в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм *30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 40%-40%). Желаемые фракции концентрировали, в результате чего получали два неочищенных продукта. Один из неочищенных продуктов очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl;

колонка: DuraShell 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 57%-87%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (64,26 мг, 126,33 мкмоль, выход 21,5%, чистота 96,8%, 2 HCl, СФХ: Rt = 1,870 мин, ЭИ = 96,48%, $[\alpha]^{29,7}_D = +11,184$ (MeOH, c = 0,048 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,42-11,51 (m, 1H), 9,41-9,38 (m, 1H), 9,01 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,91-2,68 (m, 4H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Другой из этих неочищенных продуктов очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: DuraShell 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 57%-87%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали другой энантиомер (38,10 мг, 77,38 мкмоль, выход 13,2%, чистота 100,0%, 2 HCl, СФХ: Rt = 2,055 мин, ЭИ = 95,44%, $[\alpha]^{29,8}_D = -13,070$ (MeOH, c = 0,044 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 9,44-9,37 (m, 1H), 9,00 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,21 (td, $J = 7,0, 13,9$ Гц, 1H), 2,92-2,66 (m, 4H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40

Синтез соединения I-37a, I-37b и I-37c

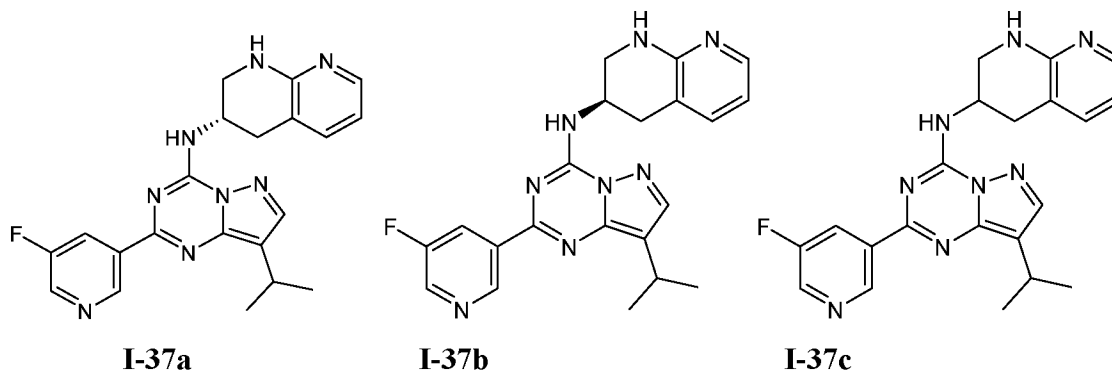
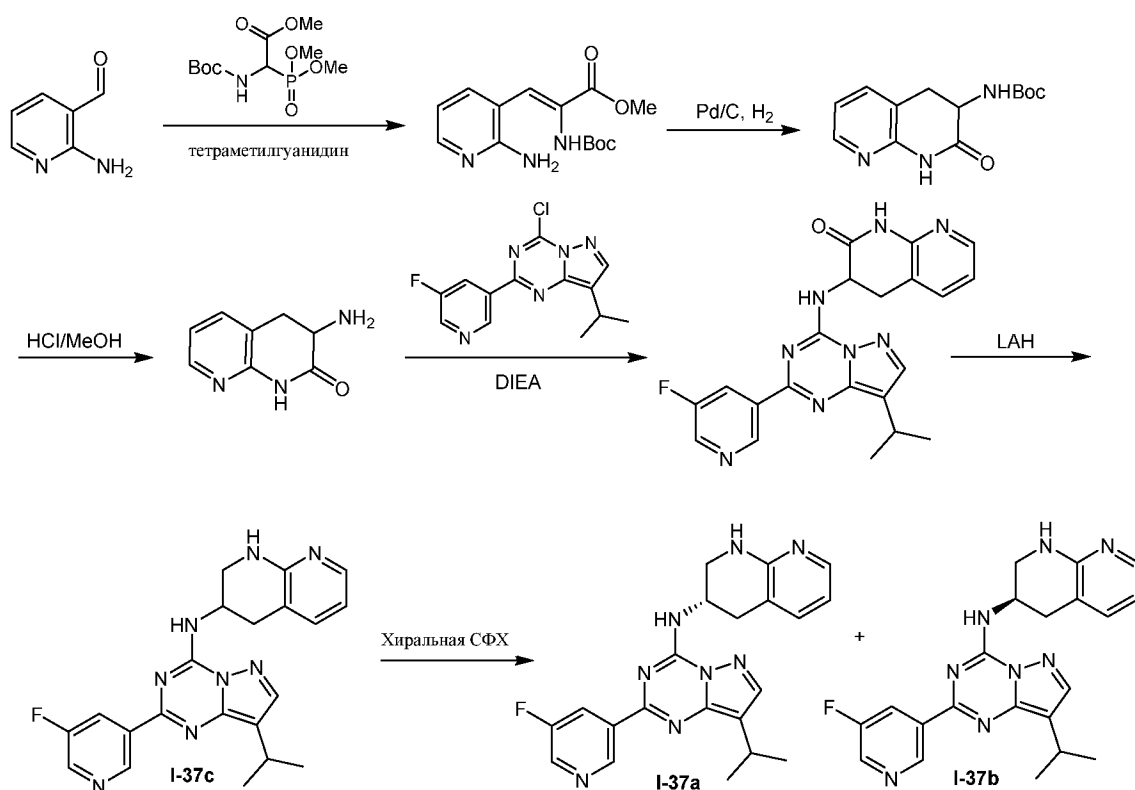
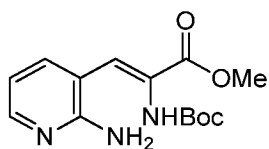


Схема синтеза:



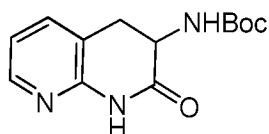
Стадия 1: Метил-(Z)-3-(2-амино-3-пиридил)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)проп-2-еноат



[00316] К раствору метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-диметоксифосфорил-ацетата (5,48 г, 18,42 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (135 мл) медленно добавляли тетраметилгуанидин (2,23 г, 19,34 ммоль, 2,42 мл, 1,05 экв.) при -70 °С в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 15 мин, по каплям добавляли раствор 2-аминопиридин-3-карбальдегида (2,25 г, 18,42 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) при -70 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), проводили экстракцию EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который

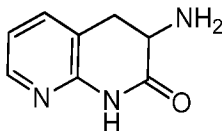
очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,24), в результате чего получали метил-(*Z*)-3-(2-амино-3-пиридил)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)проп-2-еноат (3,1 г, 10,04 ммоль, выход 54,5%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,75-8,35 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 1,7, 4,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 1,5, 7,6 Гц, 1H), 7,02 (ушир. s, 1H), 6,58 (dd, J = 4,9, 7,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 294,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *трет*-Бутил-*N*-(2-оксо-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-3-ил)карбамат



[00317] К раствору метил-(*Z*)-3-(2-амино-3-пиридил)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)проп-2-еноата (2,1 г, 6,80 ммоль, 1 экв.) в EtOH (60 мл) добавляли Pd/C (400 мг, чистота 10%) в атмосфере H_2 (30 psi (примерно 207 кПа)). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(2-оксо-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-3-ил)карбамат (1,6 г, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,61 (ушир. s, 1H), 8,11 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,11-6,89 (m, 2H), 4,31-4,15 (m, 1H), 3,08-2,84 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 264,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

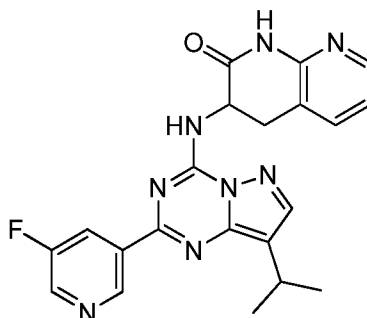
Стадия 3: 3-Амино-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-2-он



[00318] К раствору *трет*-бутил-*N*-(2-оксо-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-3-ил)карбамата (500 мг, 1,90 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-амино-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-2-он (450 мг, неочищенный, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 11,14 (s, 1H), 8,72-8,55 (m, 2H), 8,18 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Гц,

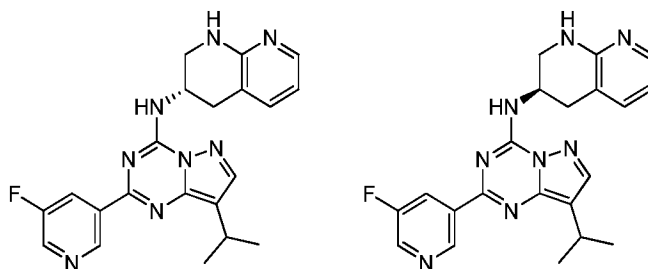
1H), 7,05 (dd, $J = 4,9, 7,4$ Гц, 1H), 4,46-4,27 (m, 1H), 3,26-3,06 (m, 2H).

Стадия 4: 3-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5- α][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-2-он (I-37c)



[00319] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5- α][1,3,5]триазина (396,74 мг, 1,33 ммоль, 0,7 экв.) в *i*-PrOH (20 мл) добавляли DIEA (985,34 мг, 7,62 ммоль, 1,33 мл, 4 экв.) и 3-амино-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-2-он (450 мг, 1,91 ммоль, 1 экв., 2HCl). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,24$), в результате чего получали 3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5- α][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-3,4-дигидро-1*H*-1,8-нафтиридин-2-он (280 мг, 659,14 мкмоль, выход 34,5%, чистота 98,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,54-8,41 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 5,1, 7,6$ Гц, 1H), 5,30 (dd, $J = 7,0, 14,3$ Гц, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

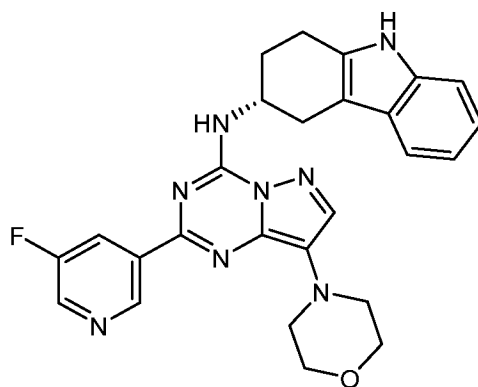
Стадия 5: (3*S*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5- α][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-амин (I-37a) и (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5- α][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-амин (I-37b)



[00320] К раствору 3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил] амино]-3,4-дигидро-1H-1,8-нафтиридин-2-она (230 мг, 541,43 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли ЛАН (102,75 мг, 2,71 ммоль, 5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (100 мл), последовательно гасили путем добавления воды (0,11 мл), 10% вод. NaOH (0,11 мл), водой (0,33 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,49), в результате чего получали продукт (150 мг). Этот продукт отделяли посредством СФХ (Phenomenex-Cellulose-2 (250мм *30мм,10мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: 40% - 40%). Остатки очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25мм *10мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 51% - 81%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (17,52 мг, 34,10 мкмоль, выход 6,3%, чистота 100%, 3HCl, СФХ: R_t = 1,914, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{30,0}_D = + 7,067$ (MeOH, $c = 0,065$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,90-8,83 (m, 1H), 8,80 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 6,91 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 3,93 (dd, $J = 2,8, 12,6$ Гц, 1H), 3,75 (dd, $J = 6,7, 12,8$ Гц, 1H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; и другой энантиомер (18,38 мг, 35,77 мкмоль, выход 6,6%, чистота 100%, 3HCl, СФХ: R_t = 1,560, ЭИ = 99,2%, $[\alpha]^{29,8}_D = - 17,487$ (MeOH, $c = 0,060$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,80-8,70 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 6,91 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,09-5,00 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 7,0, 12,8$ Гц, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

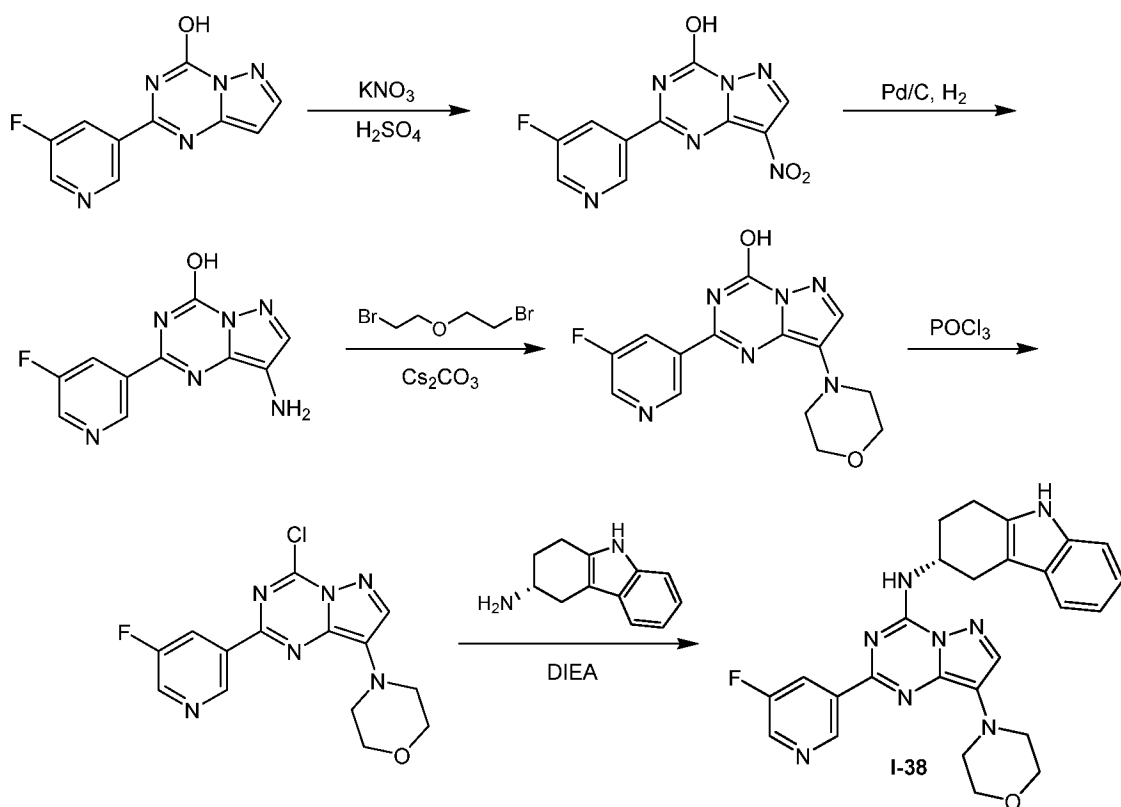
Пример 41

Синтез соединения I-38

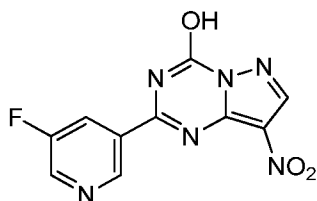


I-38

Схема синтеза:

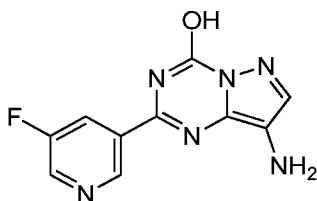


Стадия 1: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



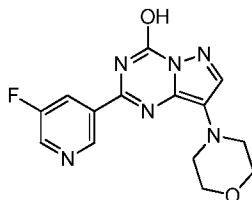
[00321] К смеси 2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (9,2 г, 32,95 ммоль, 1 экв.) в H_2SO_4 (90 мл) по частям добавляли KNO_3 (9,99 г, 98,85 ммоль, 3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (EtOAc , $R_f = 0,05$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (500 мл), pH довели до ~ 3 с помощью твердого NaOH и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (100 мл), сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (8 г, 21,38 ммоль, выход 64,9%, чистота 100,0%, H_2SO_4) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 277,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 8-Амино-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



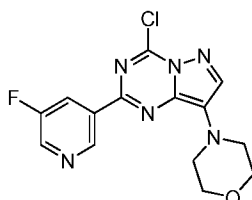
[00322] Смесь 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-нитропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (8 г, 28,97 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (1 г, чистота 10%) в MeOH (80 мл) и ТГФ (80 мл) перемешивали в H_2 (30 Psi (примерно 207 кПа)) при 25 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (300 мл). Смесь подкисляли с помощью водный HCl (2 М) до тех пор, пока pH не становился = 3, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 8-амино-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (7,5 г, 26,27 ммоль, выход 90,7%, чистота 99,0%, HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,37 (td, $J = 2,4, 9,6$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 247,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-морфолино-пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ол



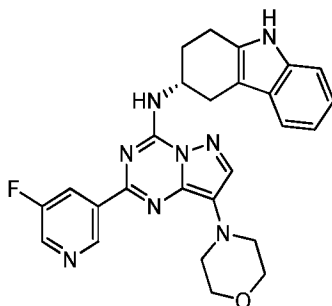
[00323] К перемешиваемому раствору 8-амино-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ола (500 мг, 1,75 ммоль, 1 экв., HCl) в ДМФА (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,85 г, 8,76 ммоль, 5 экв.) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (446,74 мг, 1,93 ммоль, 241,48 мкл, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 100/1 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,15), в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-морфолино-пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ол (400 мг, 862,50 мкмоль, выход 49,3%, чистота 68,2%) в виде масла коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,89-3,85 (m, 4H), 3,39-3,35 (m, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 317,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: 4-[4-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]морфолин



[00324] К перемешиваемому раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-морфолино-пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ола (400 мг, 862,50 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли DIEA (334,41 мг, 2,59 ммоль, 450,69 мкл, 3 экв.) и POCl₃ (1,32 г, 8,62 ммоль, 801,50 мкл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 4-[4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]морфолин (300 мг, 390,77 мкмоль, выход 45,3%, чистота 53,1%, 2HCl) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС *m/z* 335,1, 337,1 [M+H]⁺.

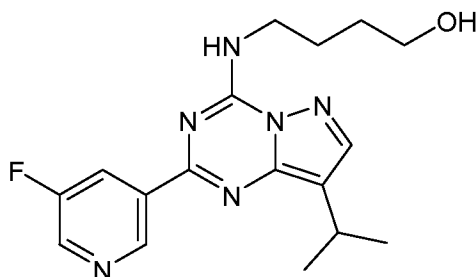
Стадия 5: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-морфолино-пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-38)



[00325] К раствору 4-[4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]морфолина (300 мг, 390,77 мкмоль, 1 экв., 2HCl) в ACN (5 мл) добавляли DIEA (252,52 мг, 1,95 ммоль, 340,32 мкл, 5 экв.) и (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (72,78 мг, 390,77 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 53% - 83%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-морфолино-пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (29,64 мг, 49,91 мкмоль, выход 12,8%, чистота 100,0%, 3HCl, $[\alpha]^{29,0}_D = +5,657$ (ДМСО, $c = 0,045$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,99 (m, 4H), 3,72-3,45 (m, 4H), 3,28 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,11-2,91 (m, 3H), 2,39 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 485,3 [M+H]⁺.

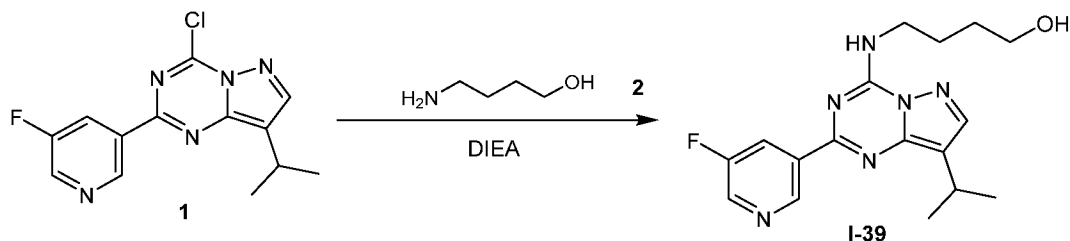
Пример 42

Синтез соединения I-39

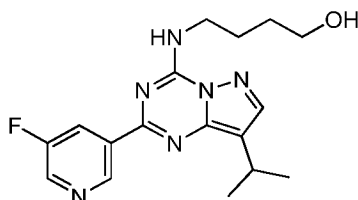


I-39

Схема синтеза:



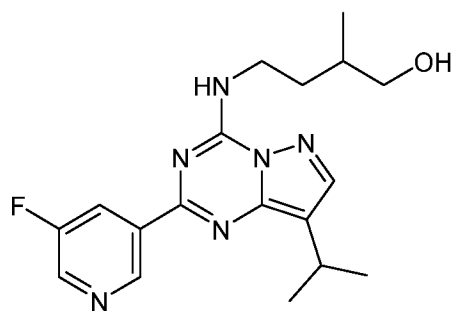
Стадия 1: 4-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]бутан-1-ол (I-39)



[00326] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина (50 мг, 168,15 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (65,19 мг, 504,44 мкмоль, 87,86 мкл, 3 экв.) и 4-аминобутан-1-ол (29,98 мг, 336,29 мкмоль, 31,22 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45% - 75%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали 4-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]бутан-1-ол (38,4 мг, 92,02 мкмоль, выход 54,7%, чистота 100%, 2HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,61-8,43 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 3,80 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,64 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 345,2 [M+H]⁺.

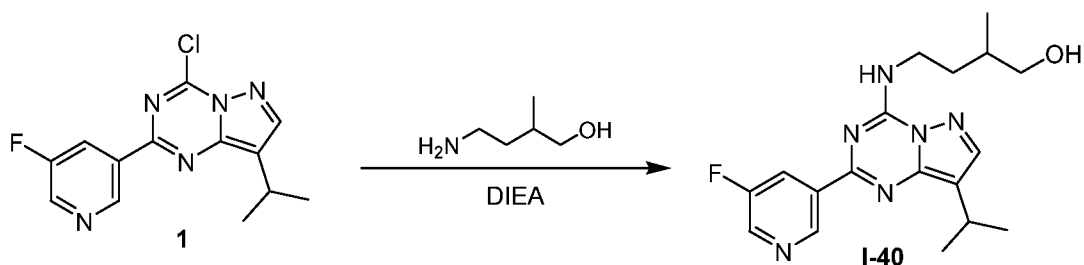
Пример 43

Синтез соединения I-40

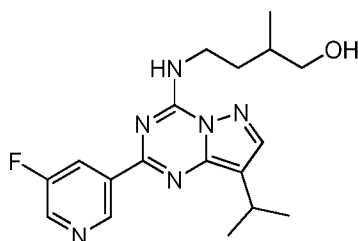


I-40

Схема синтеза:



Стадия 1: 4-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-2-метилбутан-1-ол (I-40)



[00327] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина (50,97 мг, 171,40 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли DIEA (110,76 мг, 857,01 мкмоль, 149,27 мкл, 5 экв.) и 4-амино-2-метилбутан-1-ол (18,57 мг, 179,97 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50% - 80%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали 4-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-2-метилбутан-1-ол (44,62 мг, 103,45

мкмоль, выход 60,4%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,05 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 44

Синтез соединений I-41a, I-41b и I-41c

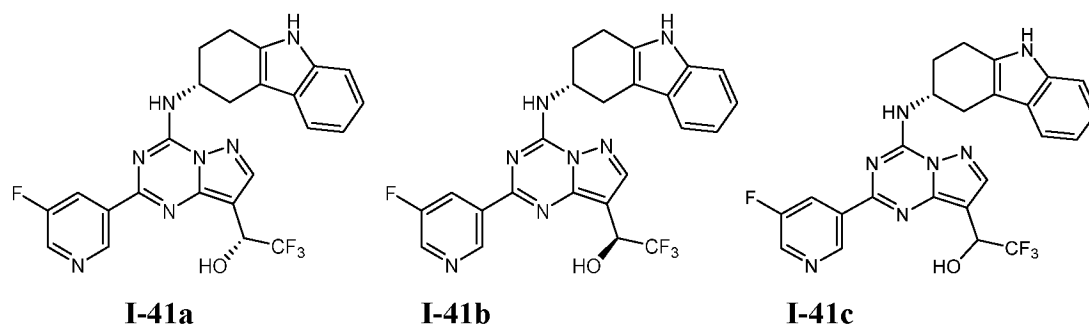
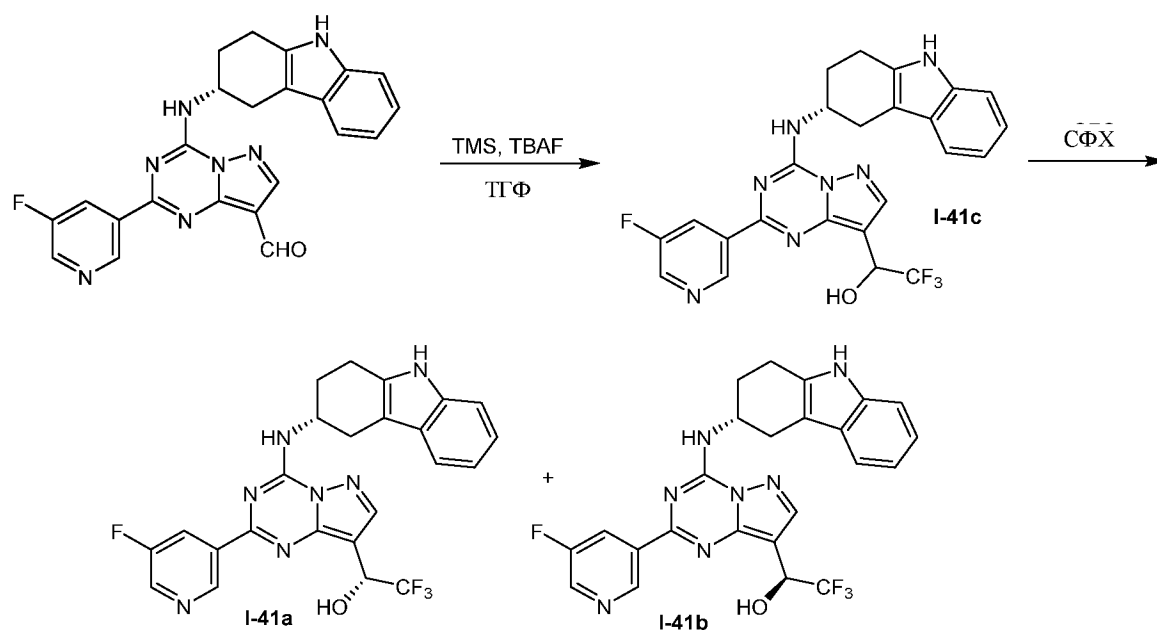
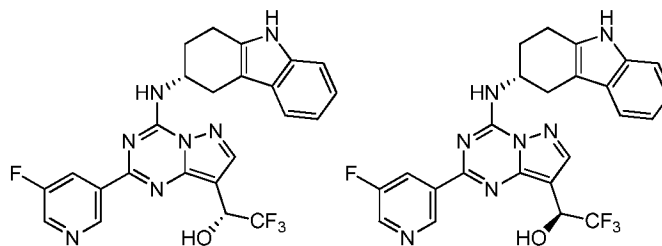


Схема синтеза:



Стадия 1: (1R)-2,2,2-Трифтор-1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил]этанол (I-41a) & (1S)-2,2,2-трифтор-1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-

ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этанол (I-41b)



[00328] К раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино] пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-карбальдегида (700 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (14 мл) охлаждали до 0°C и добавляли TBAF (1 М, 11,81 мл, 7,67 экв.). Затем к указанной выше смеси добавляли TMS-CF₃ (3,79 г, 26,62 ммоль, 3,94 мл, 17,29 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 28°C и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь добавляли к воде (50 мл) и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: Boston Prime C18 150*30мм 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 50% - 70%, 9 мин), в результате чего получали энантиомер в чистом виде (24,44 мг, 46,72 мкмоль, выход 3,0%, чистота 95,1%, СФХ: R_t = 5,190 мин, ЭИ = 97,4%, [α]^{28,7}_D = + 33,394, MeOH, c = 0,044 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8,40 (td, *J* = 2,2, 9,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,42 (q, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,38 (dd, *J* = 5,4, 15,2 Гц, 1H), 3,08-2,93 (m, 3H), 2,43-2,30 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 498,2 [M+H]⁺ и другой энантиомер в неочищенном виде, который вновь очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,50), в результате чего получали другой энантиомер в чистом виде (12,28 мг, 23,75 мкмоль, выход 1,5%, чистота 96,2%, СФХ: R_t = 5,839 мин, ЭИ = 100,0%, [α]^{28,6}_D = + 23,768, MeOH, c = 0,042 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 5,43 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,39 (dd, *J* = 4,9, 15,4 Гц, 1H), 3,09-2,93 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 498,2

$[M+H]^+$.

Пример 45

Синтез соединения I-42a и I-42b

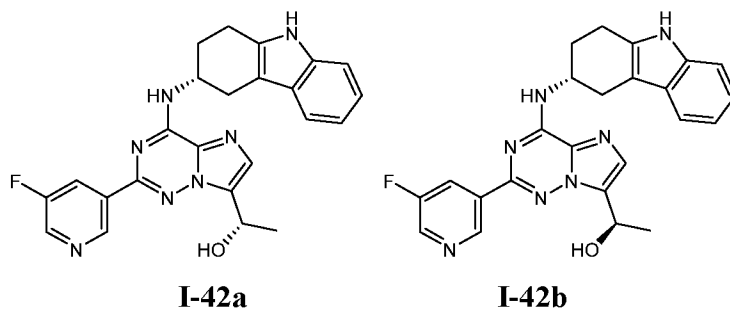
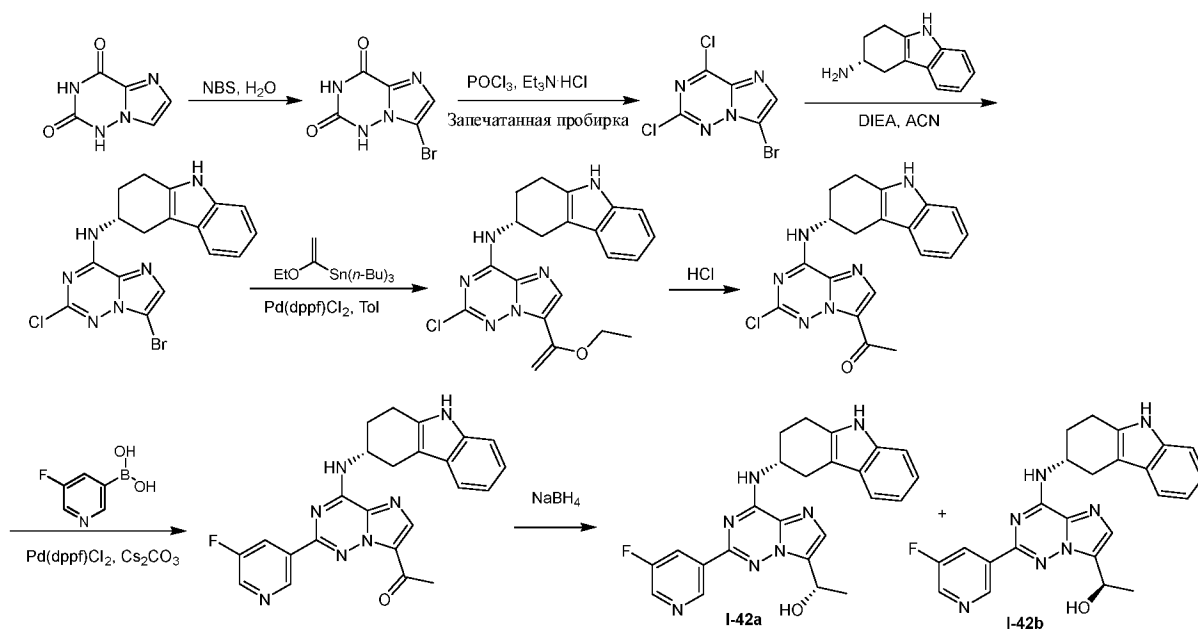
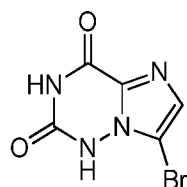


Схема синтеза:



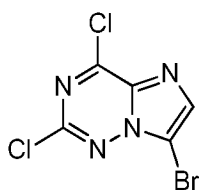
Стадия 1: 7-Бром-1*H*-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2,4-дион



[00329] К раствору 1*H*-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2,4-дион (1,64 г, 9,70 ммоль, 1 экв.)

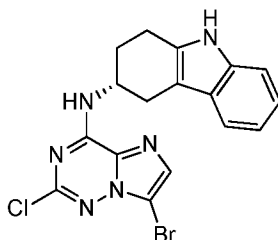
в H₂O (40 мл) добавляли NBS (1,21 г, 6,79 ммоль, 0,7 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли MeOH (30 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали и остаток концентрировали, в результате чего получали 7-бром-1*H*-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2,4-дион (2,3 г, 8,96 ммоль, выход 92,4%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,20-7,06 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 231,1, 233,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 7-Бром-2,4-дихлор-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин



[00330] Смесь 7-бром-1*H*-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2,4-диона (2,3 г, 8,96 ммоль, 1 экв.), Et₃N·HCl (2,47 г, 17,92 ммоль, 2 экв.) и POCl₃ (132,00 г, 860,89 ммоль, 80 мл, 96,07 экв.) перемешивали в плотно закрытой пробирке при 135 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли ДХМ (60 мл). Смесь вливали в ледяную воду (20 мл), проводили экстракцию ДХМ (60 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 7-бром-2,4-дихлоримидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин (2,8 г, 8,36 ммоль, выход 93,3%, чистота 80,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,01 (s, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 267,0, 269,0, 271,0 [M+H]⁺.

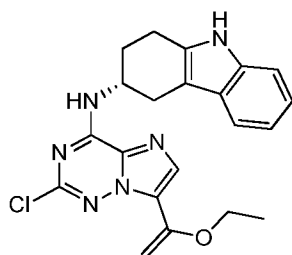
Стадия 3: (3*R*)-*N*-(7-Бром-2-хлор-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00331] Смесь 7-бром-2,4-дихлор-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазина (1,5 г, 4,48 ммоль, 1 экв.), (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (834,28 мг, 4,48 ммоль, 1 экв.) и DIEA

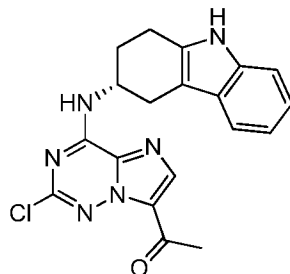
(2,32 г, 17,92 ммоль, 3,12 мл, 4 экв.) в CH₃CN (40 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 5/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30), в результате чего получали (3*R*)-*N*-(7-бром-2-хлор-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (1,3 г, 2,72 ммоль, выход 60,8%, чистота 87,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (dt, *J* = 1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,29 (dd, *J* = 5,1, 15,4 Гц, 1H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,30-2,23 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 417,0, 419,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: (3*R*)-*N*-[2-Хлор-7-(1-этоксивинил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



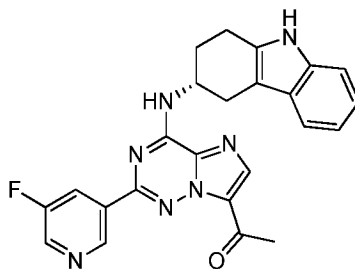
[00332] К смеси (3*R*)-*N*-(7-бром-2-хлор-имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (500 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)станнан (945,69 мг, 2,62 ммоль, 883,83 мкл, 2,5 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (153,28 мг, 209,49 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 24 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 5/1 до 2/1 до ПЭ/EtOAc/ДХМ = 1/1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,36), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-хлор-7-(1-этоксивинил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (160 мг, 313,05 мкмоль, выход 29,9%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,99 (ушир. s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,7, 14,6 Гц, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,13-6,96 (m, 3H), 4,77 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,88 (q, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,30-3,09 (m, 2H), 2,86-2,71 (m, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 409,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: 1-[2-Хлор-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил]этанон



[00333] К раствору (*3R*)-*N*-[2-хлор-7-(1-этоксивинил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил] - 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (300 мг, 586,96 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 1 мл, 6,81 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,35) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали. К неочищенному материалу добавляли EtOAc (20 мл) и нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора Na₂CO₃ для доведения pH до 7-8. Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 1-[2-хлор-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил]этанон (250 мг, 525,17 мкмоль, выход 89,5%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,80 (ушир. s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,82 (ушир. s, 1H), 3,23 (dd, J = 4,9, 15,7 Гц, 1H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 381,1 [M+H]⁺.

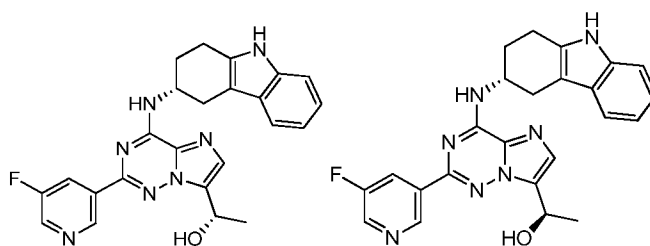
Стадия 6: 1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил]этанон



[00334] К смеси 1-[2-хлор-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]

имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил]этанона (230 мг, 483,15 мкмоль, 1 экв.) и (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (204,24 мг, 1,45 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и H₂O (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (472,26 мг, 1,45 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (17,68 мг, 24,16 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь облучали и перемешивали при 110°C в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35) показала, что реакция была завершена. К смеси добавляли H₂O (5 мл), проводили экстракцию ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35), в результате чего получали 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]имидазо[2,1-*f*][1,2,4] триазин-7-ил]этанон (130 мг, 235,58 мкмоль, выход 48,8%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,30-8,22 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,96 (ушир. s, 1H), 3,29 (dd, *J* = 4,4, 15,2 Гц, 1H), 2,97-2,84 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

Стадия 7: (1*S*)-1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил]этанол (I-42a) и (1*R*)-1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил]этанол (I-42b)

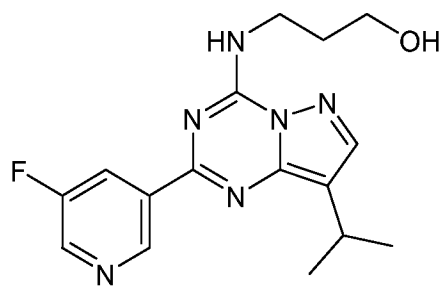


[00335] К раствору 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил]этанона (130 мг, 235,58 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) порциями добавляли NaBH₄ (71,30 мг, 1,88 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 15 мин. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,3) показала, что реакция была завершена. Смесь гасили H₂O (20 мл), проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150*30 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50% - 80%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (18,53 мг, 41,78 мкмоль, выход 17,8%, чистота 100%, СФХ: R_t = 4,780, ЭИ = 99,96%, [α]^{30,1}_D = - 88,261 (CHCl₃, c = 0,030 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,93 (ушир. s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,98-4,96 (m, 1H), 3,80 (ушир. s, 1H), 3,30 (dd, J = 4,6, 15,2 Гц, 1H), 3,03-2,82 (m, 3H), 2,39-2,16 (m, 2H), 1,76 (d, J = 6,5 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 444,1 [M+H]⁺; и другой энантиомер который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150*25 5 м; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 42% - 72%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали другой энантиомер (19,20 мг, 42,98 мкмоль, выход 18,3%, чистота 99,3%, СФХ: R_t = 4,509, ЭИ = 100%, [α]^{30,1}_D = - 1,514 (CHCl₃, c = 0,031 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,29 (ушир. s, 1H), 8,49 (ушир. s, 1H), 8,21 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,84 (ушир. s, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,36-5,33 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,34-2,14 (m, 2H), 1,69 (d, J = 6,4 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 444,1 [M+H]⁺.

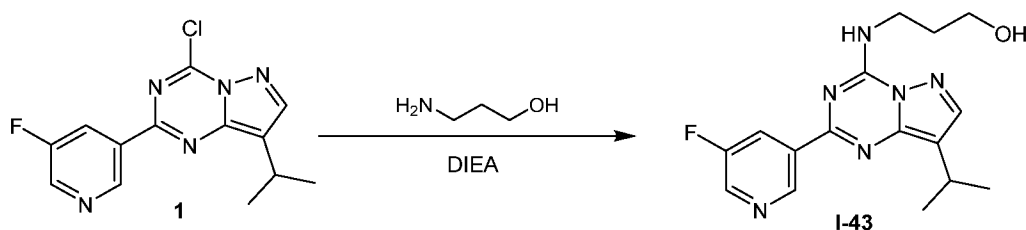
Пример 46

Синтез соединения I-43

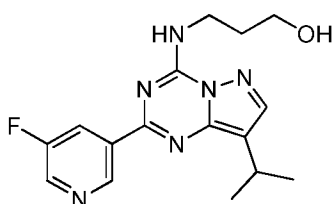


I-43

Схема синтеза:



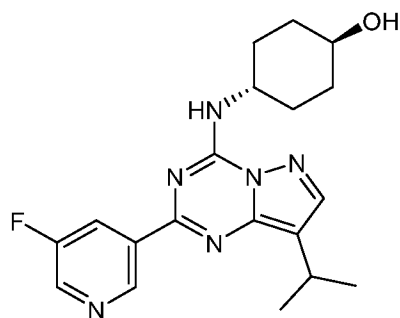
Стадия 1: 3-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]пропан-1-ол (I-43)



[00336] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (50 мг, 161,46 мкмоль, 1 экв.), DIEA (41,73 мг, 322,92 мкмоль, 56,25 мкл, 2 экв.) и 3-аминопропан-1-ол (13,34 мг, 177,61 мкмоль, 13,70 мкл, 1,1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 10 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 5/1 до 1/1 до ПЭ/EtOAc/ДХМ = 1/2/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,25), в результате чего получали 3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]пропан-1-ол (27,46 мг, 83,12 мкмоль, выход 51,5%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,48-9,42 (m, 1H), 8,53 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,04 (ушир. s, 1H), 3,94 (q, J = 6,3 Гц, 2H), 3,83 (q, J = 5,5 Гц, 2H), 3,26 (td, J = 7,0, 13,9 Гц, 1H), 2,39 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 331,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

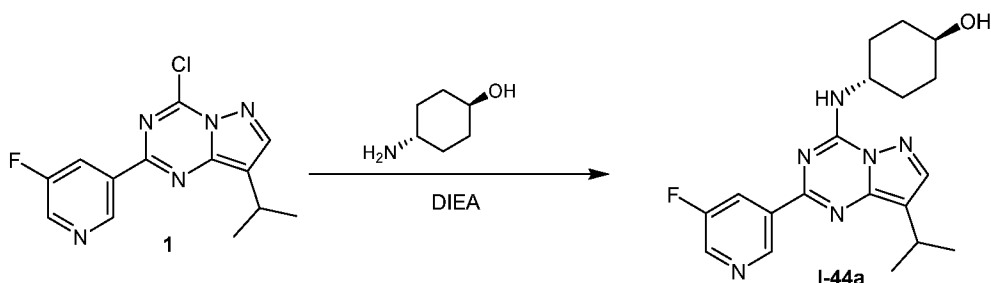
Пример 47

Синтез соединения I-44a

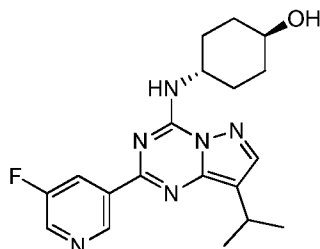


I-44a

Схема синтеза:



Стадия 1: 4-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]циклогексано́л (I-44a)

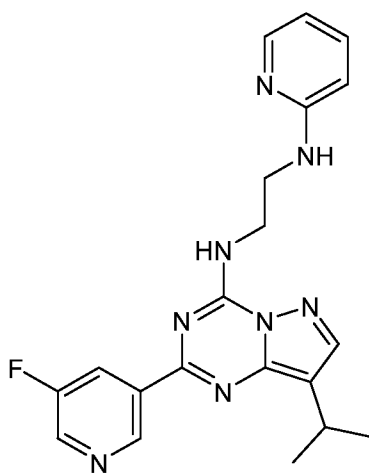


[00337] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (70 мг, 235,40 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли 4-аминоциклогексано́л (32,53 мг, 282,49 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (152,12 мг, 1,18 ммоль, 205,02 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 51%-81%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали 4-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-

а)[1,3,5]триазин-4-ил]амино]циклогексанол (43,33 мг, 97,73 мкмоль, выход 41,5%, чистота 100%, 2 HCl) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,46 (s, 1H), 8,80-8,74 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,08 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 371,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

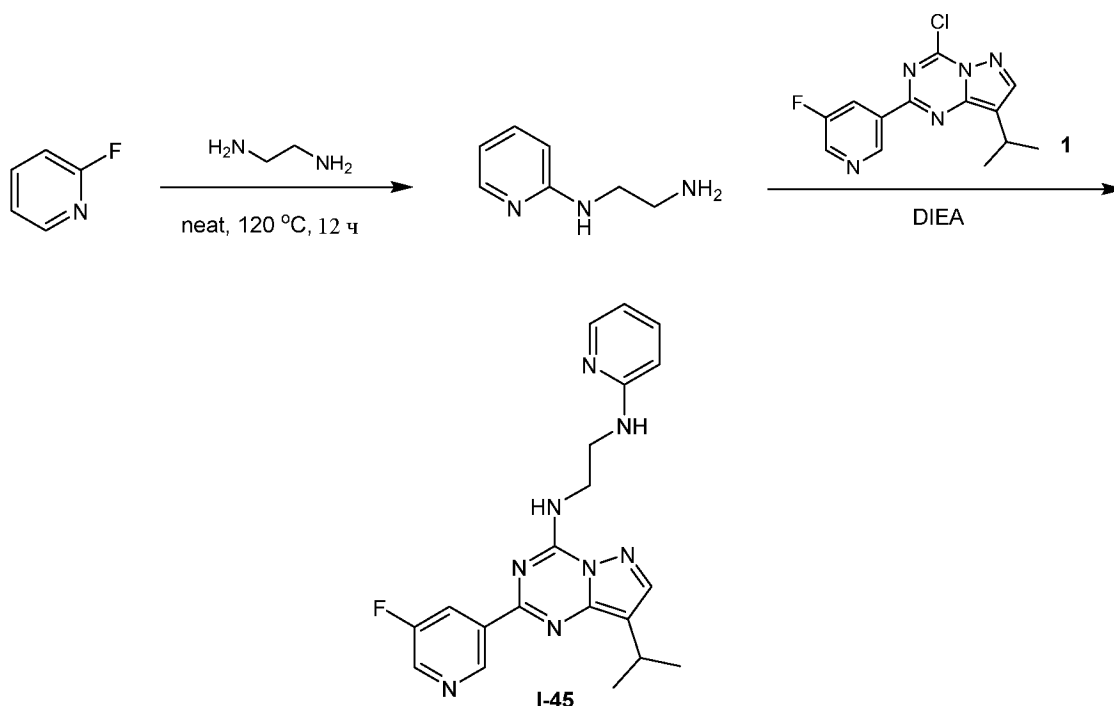
Пример 48

Синтез соединения I-45

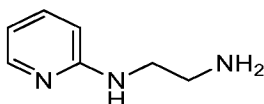


I-45

Схема синтеза:

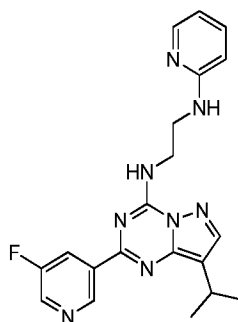


Стадия 1: *N'*-(2-Пиридил)этан-1,2-диамин



[00338] Смесь 2-фторпиридина (5 г, 51,50 ммоль, 4,42 мл, 1 экв.) и этан-1,2-диамина (2,79 г, 46,35 ммоль, 3,10 мл, 0,9 экв.) перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли EtOAc (50 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Суспензию фильтровали и твердое вещество собирали, промывали EtOAc (10 мл x 2), обрабатывали под вакуумом, в результате чего получали *N'*-(2-пиридил)этан-1,2-диамин (3,7 г, 2,70 ммоль, выход 5,2%, чистота 10%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,96 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,35 (t, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,58 (ушир. s, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 138,1 [M+H]⁺.

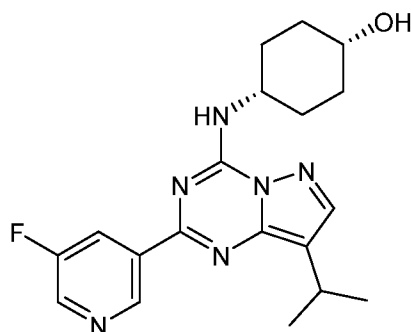
Стадия 2: *N'*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-*N*-(2-пиридил)этан-1,2-диамин (I-45)



[00339] К раствору *N'*-(2-пиридил)этан-1,2-диамина (483,51 мг, 352,46 мкмоль, 1,2 экв.) и 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (90 мг, 293,72 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (189,80 мг, 1,47 ммоль, 255,80 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали *N'*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-*N*-(2-пиридил)этан-1,2-диамин (29,84 мг, 57,87 мкмоль, выход 19,7%, чистота 97,3%, 3 HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,04 (ушир. s, 1H), 6,85 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 393,3 [M+H]⁺.

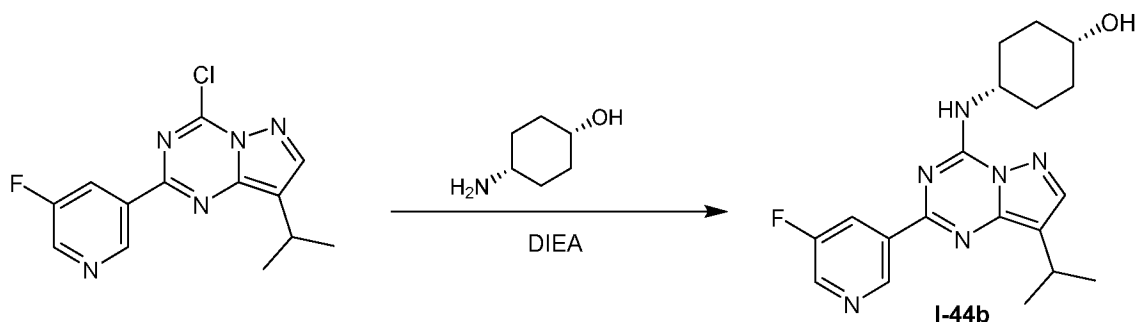
Пример 49

Синтез соединения I-44b

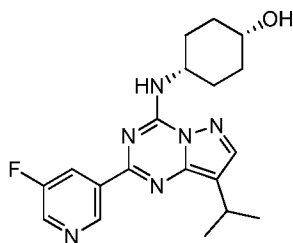


I-44b

Схема синтеза:



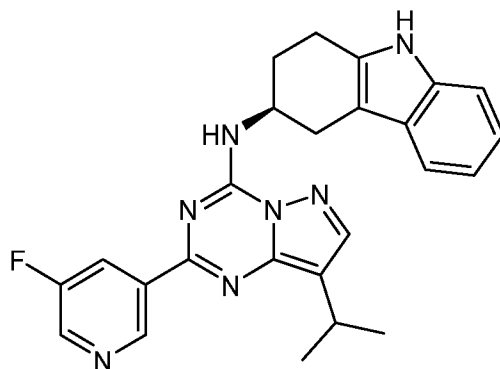
Стадия 1: 4-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]циклогексано́л (**I-44b**)



[00340] А смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (60 мг, 195,81 мкмоль, 1 экв.), 4-аминоциклогексанола (22,55 мг, 195,81 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (75,92 мг, 587,43 мкмоль, 102,32 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 52%-82%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали 4-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]циклогексано́л (38,92 мг, 87,79 мкмоль, выход 44,8%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 371,2 [M+H]⁺.

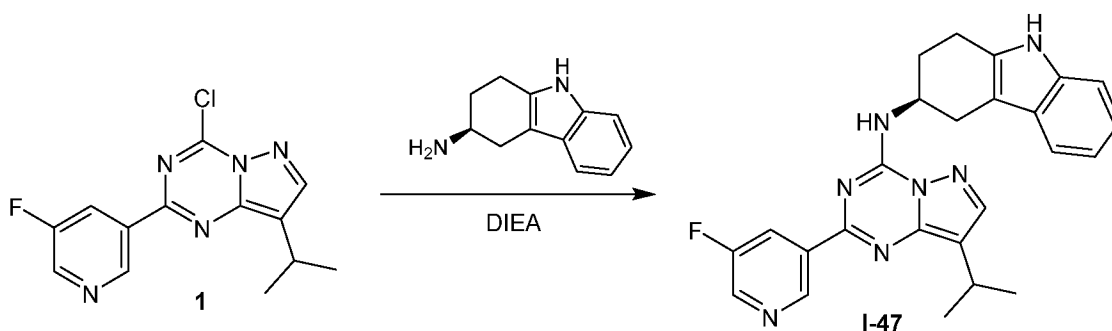
Пример 50

Синтез соединения I-47

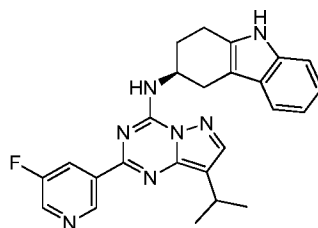


I-47

Схема синтеза:



Стадия 1: (3*S*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-47)



[00341] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина (150 мг, 484,38 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (313,02 мг, 2,42 ммоль, 421,85 мкл, 5 экв.) и (3*S*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (94,73 мг, 508,60 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который добавляли к MeOH (5 мл) и перемешивали при 29 °С в течение 30 мин. Смесь фильтровали и осадок на фильтре

растворяли в MeOH (100 мл) и перемешивали при 70 °С в течение 15 мин. Затем раствор концентрировали под вакуумом с помощью насоса для масла при 60 °С в течение 1 ч, в результате чего получали (3*S*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпирозоло[1,5-*α*][1,3,5]триазин-4-ил] -2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (111,58 мг, 252,73 мкмоль, выход 52,2%, чистота 100,0%, $[\alpha]^{27,4}_D = -17,220$ (MeOH, $c = 0,050$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,49-8,42 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,45-3,24 (m, 2H), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,46-2,27 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 51

Синтез соединений I-48a, I-48b и I-48c

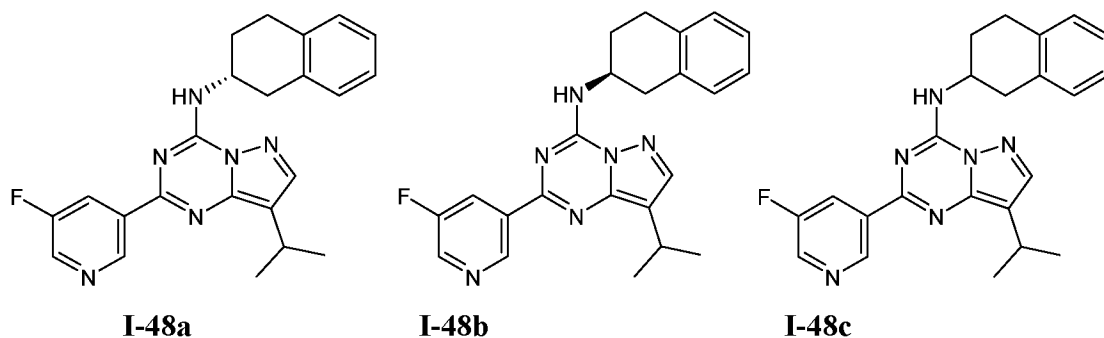
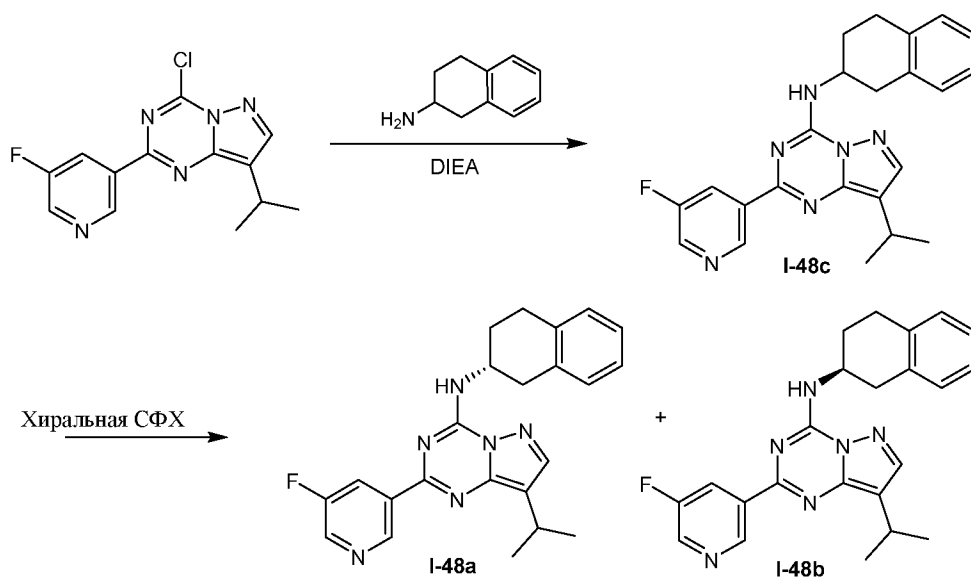
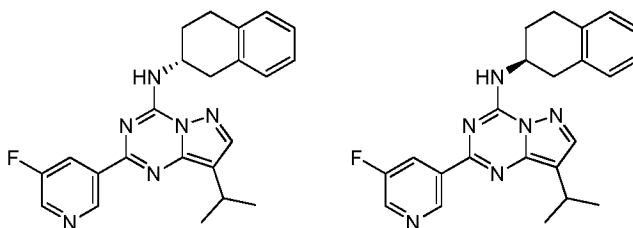


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропил-*N*-[(2*R*)-тетралин-2-ил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-амин (I-48a) и 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-*N*-[(2*S*)-тетралин-2-ил]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-амин (I-48b)

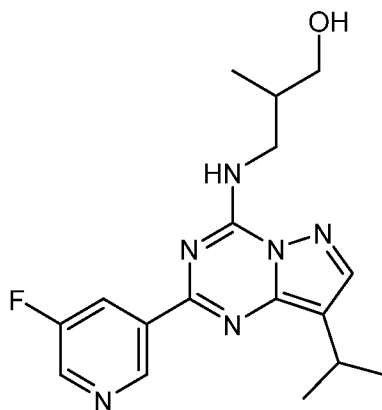


[00342] Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина (150 мг, 484,38 мкмоль, 1 экв.), тетралин-2-амин (88,97 мг, 484,38 мкмоль, 1 экв., HCl) и DIEA (187,81 мг, 1,45 ммоль, 253,11 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали. Твердое вещество промывали *i*-PrOH (10 мл) и сушили при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250мм *30мм,5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 30%-30%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали энантиомер (49,73 мг, 123,56 мкмоль, выход 25,5%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 4,600$, ЭИ = 99,758%, $[\alpha]^{26,6}_D = +13,824$ (CHCl₃, $c = 0,106$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,47-8,39 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,62 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,85-4,73 (m, 1H), 3,40 (dd, $J = 5,2, 16,4$ Гц, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,98 (dd, $J = 8,4, 16,4$ Гц, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,08 (dtd, $J = 6,4, 9,2, 12,8$ Гц, 1H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 403,2 [M+H]⁺. Другой из этих пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали другой энантиомер (49,48 мг, 122,94 мкмоль, выход 25,4%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 4,931$, ЭИ = 98,946%, $[\alpha]^{26,6}_D = -18,677$ (CHCl₃, $c = 0,110$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,53-9,47 (m, 1H), 8,55 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,49-8,38 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 4H), 6,62 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,87-4,73 (m, 1H), 3,39 (dd, $J = 5,2, 16,0$ Гц, 1H), 3,30 (td, $J = 7,2, 13,6$ Гц, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,98 (dd, $J = 8,4, 16,4$ Гц,

1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 403,2 $[M+H]^+$.

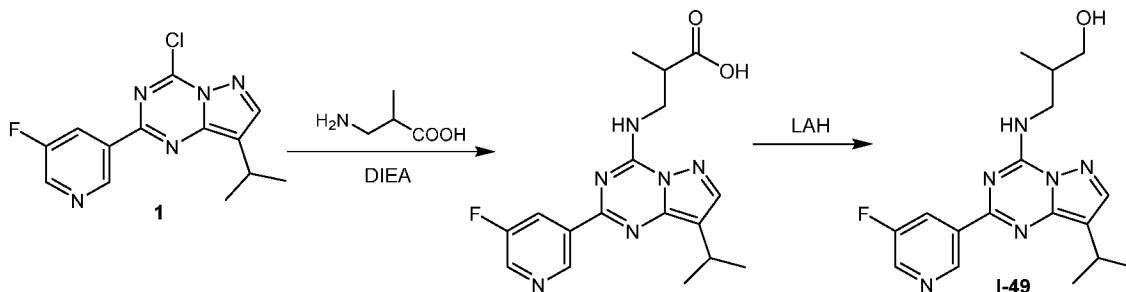
Пример 52

Синтез соединения I-49

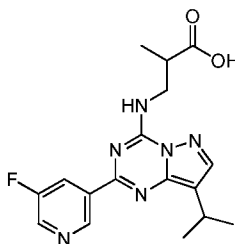


I-49

Схема синтеза:



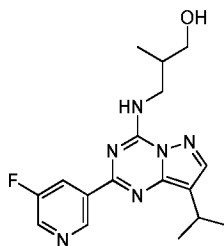
Стадия 1: 3-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-2-метилпропановая кислота



[00343] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-

a][1,3,5]триазина (200 мг, 658,87 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (85,15 мг, 658,87 мкмоль, 114,76 мкл, 1 экв.) и 3-амино-2-метилпропановую кислоту (71,34 мг, 691,82 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-2-метилпропановую кислоту (240 мг, 470,80 мкмоль, выход 71,5%, чистота 70,3%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,38 (t, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,08 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,15 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 444,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-2-метилпропан-1-ол (I-49)

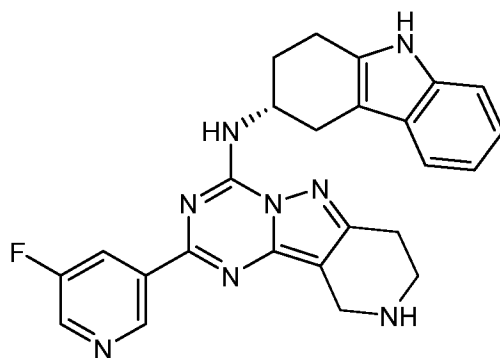


[00344] Раствор 3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-2-метилпропановой кислоты (240 мг, 470,80 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли ЛАН (89,33 мг, 2,35 ммоль, 5 экв.) в бане с ледяной водой. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч в бане с ледяной водой. К реакционной смеси добавляли воду (0,5 мл) и 10% раствор NaOH (0,5 мл). Затем к указанной выше смеси добавляли воду (0,5 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ТГФ (10 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 52%-82%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали 3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-2-метилпропан-1-ол (61,3 мг, 146,89 мкмоль, выход 31,2%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,49-9,41 (m,

1H), 8,70-8,62 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 6,4, 12,8$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H), 1,06 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 345,2 $[M+H]^+$.

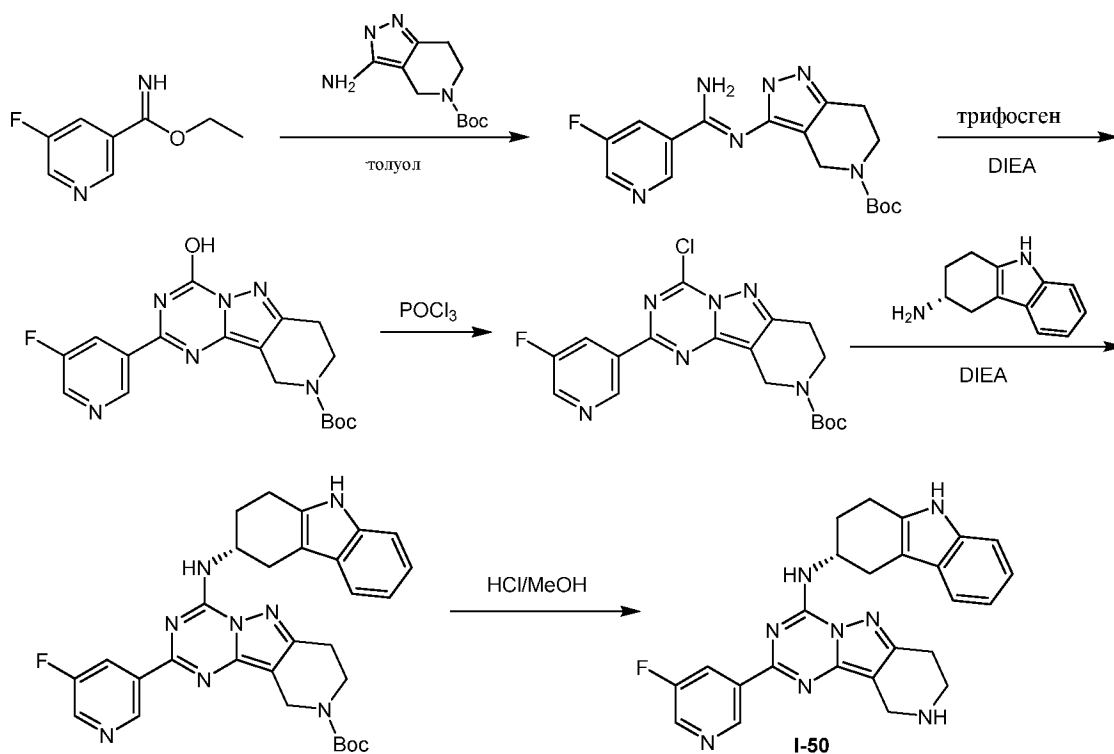
Пример 53

Синтез соединения I-50

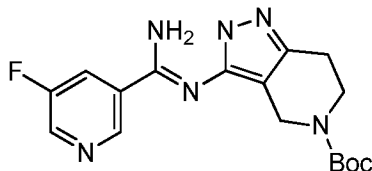


I-50

Схема синтеза:

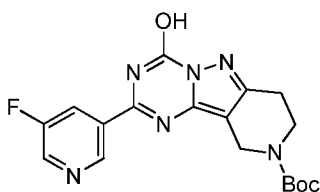


Стадия 1: *трет*-Бутил-3-[(*Z*)-[амино-(5-фтор-3-пиридил)метилен]амино]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-карбоксилат



[00345] К раствору этил-5-фторпиридин-3-карбоксимидата (742,88 мг, 4,20 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли *трет*-бутил-3-амино-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-карбоксилат (1 г, 4,20 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток. К остатку добавляли ПЭ/ЕtОAc (5/1, 50 мл), перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, осадок ополаскивали посредством ПЭ (30 мл x 2), собирали и сушили под вакуумом, в результате чего получали *трет*-бутил-3-[(*Z*)-[амино-(5-фтор-3-пиридил) метилен]амино]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-карбоксилат (1,3 г, 3,51 ммоль, выход 83,6%, чистота 97,3%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 12,20 (s, 1H), 9,04 (ушир. s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,78-2,57 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 361,2 [M+H]⁺.

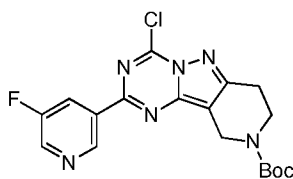
Стадия 2: *трет*-Бутил-2-(5-фтор-3-пиридил)-4-гидрокси-8,10-дигидро-7H-пиридо[2,3]пиразоло [2,4-*c*][1,3,5]триазин-9-карбоксилат



[00346] К раствору *трет*-бутил-3-[(*Z*)-[амино-(5-фтор-3-пиридил)метилен]амино]-2,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-карбоксилата (600 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) и 1,4-диоксане (15 мл) добавляли трифосген (480,71 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) и DIEA (418,72 мг, 3,24 ммоль, 564,31 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10/1, ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,29), в результате чего получали *трет*-бутил-

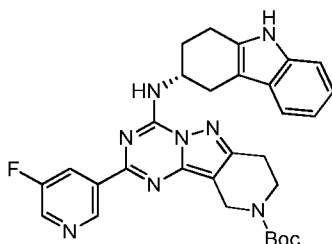
2-(5-фтор-3-пиридил)-4-гидрокси-8,10-дигидро-7H-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазин-9-карбоксилат (180 мг, 335,42 мкмоль, выход 20,7%, чистота 72%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,25 (ушир. s, 1H), 8,66-8,43 (m, 1H), 8,33 (ушир. s, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,02-2,77 (m, 2H), 1,51 (ушир. s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7H-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазин-9-карбоксилат



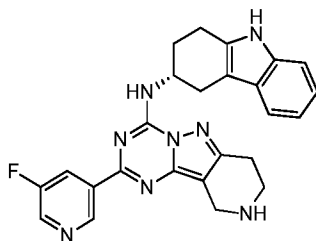
[00347] К раствору *трет*-бутил-2-(5-фтор-3-пиридил)-4-гидрокси-8,10-дигидро-7H-пиридо[2,3] пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазин-9-карбоксилата (150 мг, 279,52 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли POCl_3 (428,58 мг, 2,80 ммоль, 259,75 мкл, 10 экв.) и DIEA (361,26 мг, 2,80 ммоль, 486,87 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 130 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, разбавляли EtOAc (100 мл), гасили холодным водным 18% раствором $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (20 мл). Раствор отделяли и проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *трет*-бутил-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7H-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазин-9-карбоксилат (113 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 2H), 1,52 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 405,1, 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]-8,10-дигидро-7H-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазин-9-карбоксилат



[00348] К раствору *трет*-бутил-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8,10-дигидро-7*H*-пиридо[2,3] пиразоло[2,4-*c*][1,3,5]триазин-9-карбоксилата (113 мг, 279,13 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (108,23 мг, 837,40 мкмоль, 145,86 мкл, 3 экв.) и (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (51,99 мг, 279,13 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,17) показала, что исходное вещество было израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,17), в результате чего получали *трет*-бутил-2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]-8,10-дигидро-7*H*-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-*c*][1,3,5]триазин-9-карбоксилат (80 мг, 124,05 мкмоль, выход 44,4%, чистота 86%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,04-4,85 (m, 1H), 4,73 (ушир. s, 2H), 3,81 (ушир. s, 2H), 3,37 (dd, J = 5,1, 15,4 Гц, 1H), 3,15-2,82 (m, 5H), 2,47-2,23 (m, 2H), 1,52 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 555,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-*N*-[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]-7,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-*c*][1,3,5]триазин-4-амин (I-50)

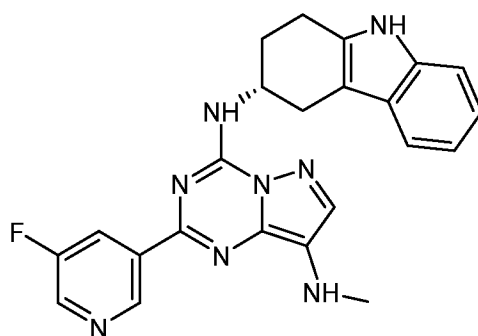


[00349] К раствору *трет*-бутил-2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]-8,10-дигидро-7*H*-пиридо[2,3]пиразоло[2,4-*c*][1,3,5]триазин-9-карбоксилата (75 мг, 116,30 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 3

мл, 103,18 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. К остатку добавляли ДХМ (10 мл), перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали, остаток на фильтре ополаскивали посредством ДХМ (5 мл x 2). Твердое вещество растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (10 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-*N*-[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]-7,8,9,10-тетрагидропиридо[2,3]пиразоло[2,4-с][1,3,5]триазин-4-амин (53,32 мг, 94,56 мкмоль, выход 81,3%, чистота 100%, 3HCl, $[\alpha]^{22,1D} = +15,441$ (ДМСО, $c = 0,109$ г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,65-8,59 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,28-3,20 (m, 3H), 3,13-2,87 (m, 3H), 2,42-2,20 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 455,2 [M+H]⁺.

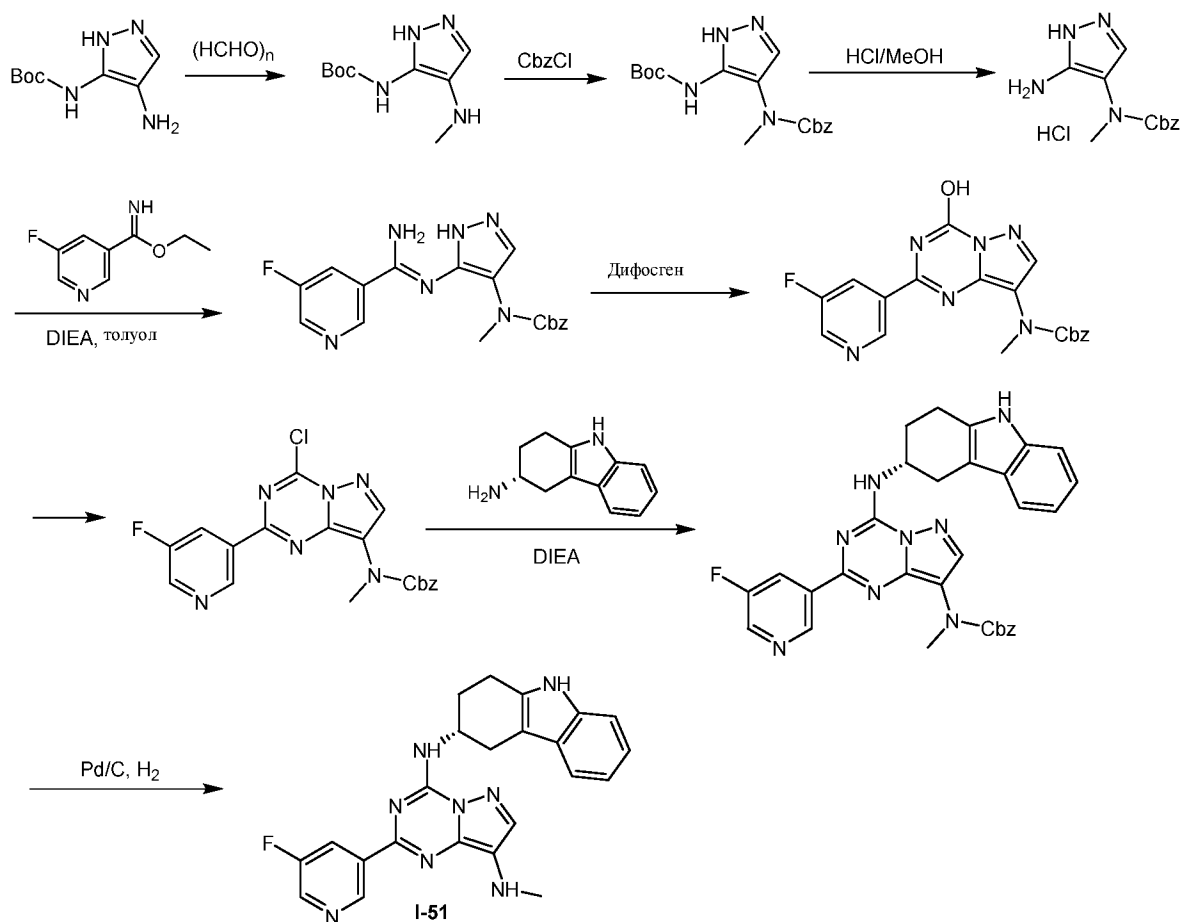
Пример 54

Синтез соединения I-51

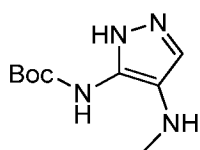


I-51

Схема синтеза:



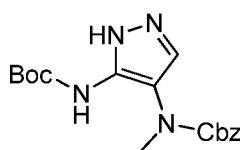
Стадия 1: *tert*-Бутил-*N*-[4-(метиламино)-1*H*-пиразол-5-ил]карбамат



[00350] К раствору *tert*-бутил-*N*-(4-амино-1*H*-пиразол-5-ил)карбамата (6 г, 28,76 ммоль, 1 экв.) в MeOH (60 мл) добавляли раствор HCHO (2,33 г, 28,76 ммоль, 2,14 мл, чистота 37%, 1 экв.). Затем смесь перемешивали при 50 °С в течение 11 ч. Затем к смеси добавляли NaBH_3CN (5,42 г, 86,27 ммоль, 3 экв.). Затем смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Затем смесь подвергали экстракции EtOAc (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего

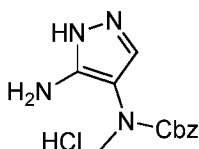
получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,2), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-[4-(метиламино)-1*H*-пиразол-5-ил]карбамат (2,6 г, 8,57 ммоль, выход 29,8%, чистота 70,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,35 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 157,2 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Бензил-*N*-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1*H*-пиразол-4-ил]-*N*-метилкарбамат



[00351] К раствору *трет*-бутил-*N*-[4-(метиламино)-1*H*-пиразол-5-ил]карбамат (2,6 г, 8,57 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (70 мл) добавляли CbzCl (1,76 г, 10,29 ммоль, 1,46 мл, 1,2 экв.) и Et_3N (2,60 г, 25,72 ммоль, 3,58 мл, 3 экв.). Затем смесь перемешивали при 30 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (30 мл) и EtOAc (30 мл). Затем смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,5), в результате чего получали бензил-*N*-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1*H*-пиразол-4-ил]-*N*-метилкарбамат (1,6 г, 4,16 ммоль, выход 48,5%, чистота 90,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,12-7,44 (m, 6H), 4,99-5,31 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,39-1,55 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 291,1 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

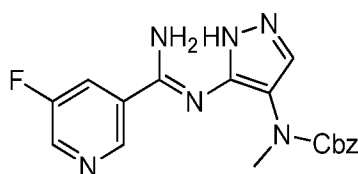
Стадия 3: Бензил-*N*-(5-амино-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-метилкарбамат



[00352] К раствору бензил-*N*-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1*H*-пиразол-4-ил]-*N*-метилкарбамата (1,6 г, 4,16 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (27 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 9 мл, 8,66 экв.). Затем смесь перемешивали при 30 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь

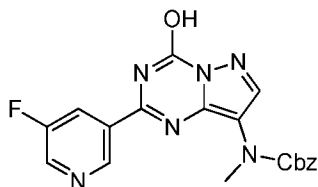
концентрировали, в результате чего получали бензил-*N*-(5-амино-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-метилкарбамат (1,1 г, 3,89 ммоль, выход 93,6%, неочищенный, HCl) в виде желтого масла который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,48 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H), 5,03-5,17 (m, 2H), 3,02-3,26 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 247,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: Бензил-*N*-[5-[(*Z*)-[амино-(5-фтор-3-пиридил)метилен]амино]-1*H*-пиразол-4-ил]-*N*-метилкарбамат



[00353] К раствору бензил-*N*-(5-амино-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-метилкарбамата (1,1 г, 4,47 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли этил-5-фторпиридин-3-карбоксимидат (790,70 мг, 4,47 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/10, R_f = 0,5), в результате чего получали бензил-*N*-[5-[(*Z*)-[амино-(5-фтор-3-пиридил)метилен]амино]-1*H*-пиразол-4-ил]-*N*-метилкарбамат (730 мг, 1,88 ммоль, выход 48,4%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ЭР-ЖХМС *m/z* 369,2 [M+H]⁺.

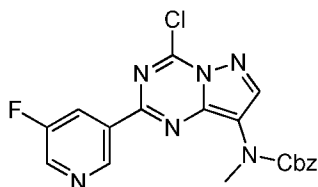
Стадия 5: Бензил-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-гидрокси-пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамат



[00354] К раствору бензил-*N*-[5-[(*Z*)-[амино-(5-фтор-3-пиридил)метилен]амино]-1*H*-пиразол-4-ил]-*N*-метилкарбамат (300 мг, 732,97 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли дифосген (435,02 мг, 2,20 ммоль, 265,25 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. После фильтрации остаток на фильтре промывали

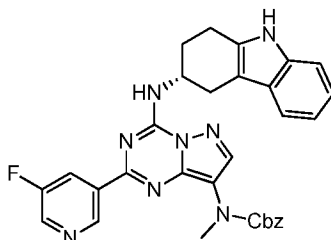
ПЭ/EtOAc (2/1, 5 мл x 2) и сушили под вакуумом, в результате чего получали бензил-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамат (200 мг, 405,72 мкмоль, выход 55,4%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,17 (ушир. s, 1H), 7,24 (ушир. s, 5H), 5,07 (ушир. s, 2H), 3,45-3,38 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 395,2 [M+H]⁺.

Стадия 6: Бензил-*N*-[4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамат



[00355] К смеси бензил-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-гидрокси-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамата (200 мг, 405,72 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (262,18 мг, 2,03 ммоль, 353,35 мкл, 5 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли POCl₃ (3,6 г, 23,48 ммоль, 2,18 мл, 57,87 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 3 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали бензил-*N*-[4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамат (150 мг, 247,05 мкмоль, выход 60,9%, чистота 80%, 2 HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,49 (ушир. s, 1H), 8,69 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 5H), 7,13-7,11 (m, 1H), 5,26-5,07 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 413,1 [M+H]⁺.

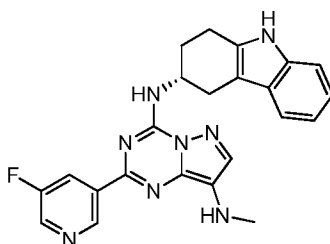
Стадия 7: Бензил-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамат



[00356] Смесь бензил-*N*-[4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-

ил]-*N*-метилкарбамата (140 мг, 230,58 мкмоль, 1 экв., 2 HCl), DIEA (149,01 мг, 1,15 ммоль, 200,82 мкл, 5 экв.) и (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (42,95 мг, 230,58 мкмоль, 1 экв.) в CH₃CN (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/2, R_f = 0,5), в результате чего получали бензил-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамат (120 мг, 202,63 мкмоль, 87,88% выход, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,50 (ушир. s, 1H), 8,33 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Гц, 3H), 7,14-7,01 (m, 2H), 6,72 (ушир. s, 1H), 5,23-5,06 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 3H), 3,33-3,23 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,34-2,21 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 563,3 [M+H]⁺.

Стадия 8: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-*N*8-метил-*N*4-[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4,8-диамин (I-51)

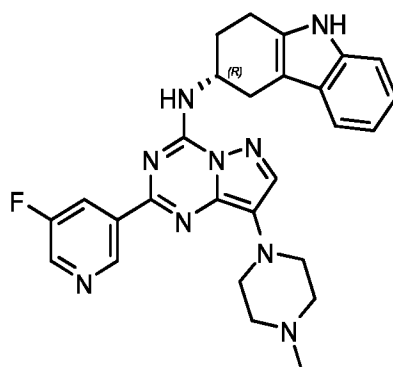


[00357] К раствору бензил-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-ил]-*N*-метилкарбамата (110 мг, 185,75 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (8 мл) и ТГФ (8 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 185,75 мкмоль, чистота 10%, 1,00 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) при 30 °С в течение 3 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela ASB 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 36%-66%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-*N*8-метил-*N*4-[(3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4,8-диамин (6,44 мг, 11,83 мкмоль, 6,37% выход, 98, чистота 81%, 3HCl, [α]^{27,9}_D = + 6,304 (MeOH, *c* = 0,021 г/100 мл) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,49 (ушир. s, 1H), 8,76-8,69 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* =

8,1 Гц, 1H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,95-4,92 (m, 1H), 3,55-3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,12-3,01 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 429,2 $[M+H]^+$.

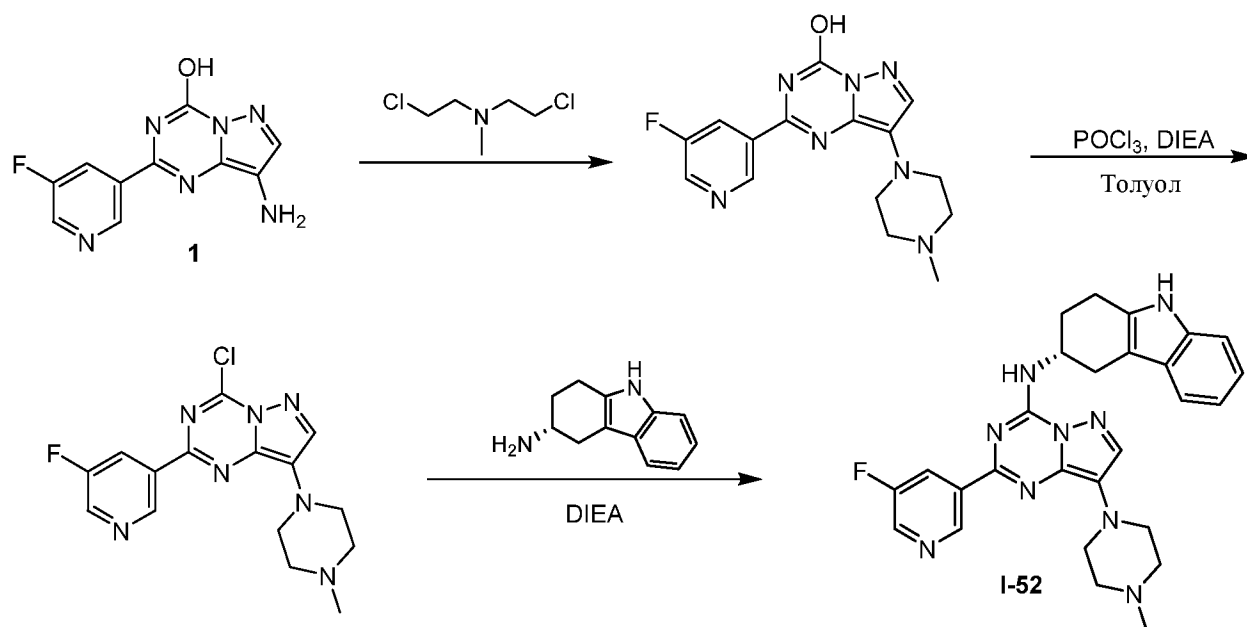
Пример 55

Синтез соединения I-52

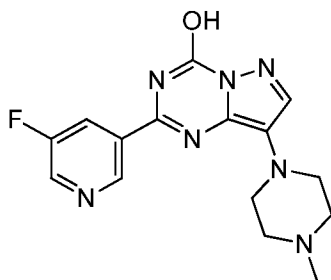


I-52

Схема синтеза:

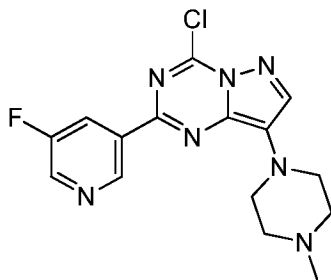


Стадия 1: 2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



[00358] К перемешиваемому раствору 8-амино-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ол (800 мг, 2,80 ммоль, 1 экв., HCl) в ДМФА (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,56 г, 14,01 ммоль, 5 экв.), NaI (1,26 г, 8,41 ммоль, 3 экв.) и 2-хлор-*N*-(2-хлорэтил)-*N*-метил-этанамин (1,08 г, 5,60 ммоль, 2 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток под вакуумом с помощью насоса для масла. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: Xtimate C18 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода(0,04%NH₃H₂O+10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 0%-37%,7,5мин), в результате чего с помощью лиофилизации получали 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ол (75 мг, 182,19 мкмоль, выход 6,5%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,56-3,45 (m, 4H), 3,13 (s, 4H), 2,70 (s, 3H).

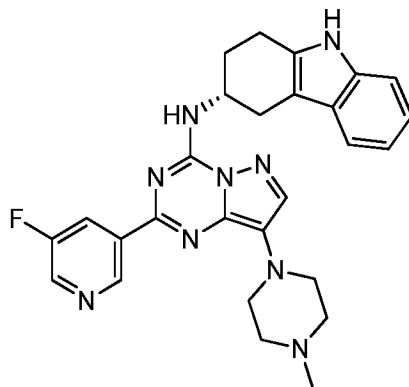
Стадия 2: 4-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5] триазин



[00359] Раствор 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ол (75 мг, 182,19 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (8,27 г, 53,94 ммоль, 5,01 мл, 296,04 экв.) перемешивали при 130 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который добавляли к ДХМ (30 мл) и разбавляли

ледяной водой (50 мл). Смесь подвергали экстракции ДХМ (30 мл x 2) и промывали насыщенным раствором KH_2PO_4 (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин (25 мг, 65,56 мкмоль, выход 36,0%, чистота 91,2%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 348,1, 350,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-52)

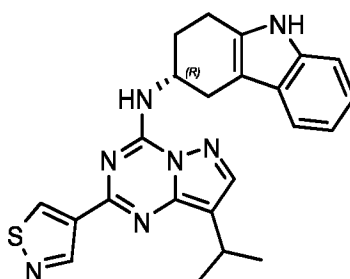


[00360] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина (25 мг, 65,56 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (42,36 мг, 327,80 мкмоль, 57,09 мкл, 5 экв.) и (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (12,82 мг, 68,84 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (12,22 мг, 18,99 мкмоль, выход 29,0%, чистота 100,0%, 4HCl, $[\alpha]^{24,8}_{\text{D}} = +4,55$ (MeOH, $c = 0,044$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 13,0$ Гц, 2H), 3,64 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 3,42-3,32 (m, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,16-2,88 (m, 6H), 2,37 (d, $J = 3,2$ Гц,

1H), 2,33-2,20 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 498,3 $[M+H]^+$.

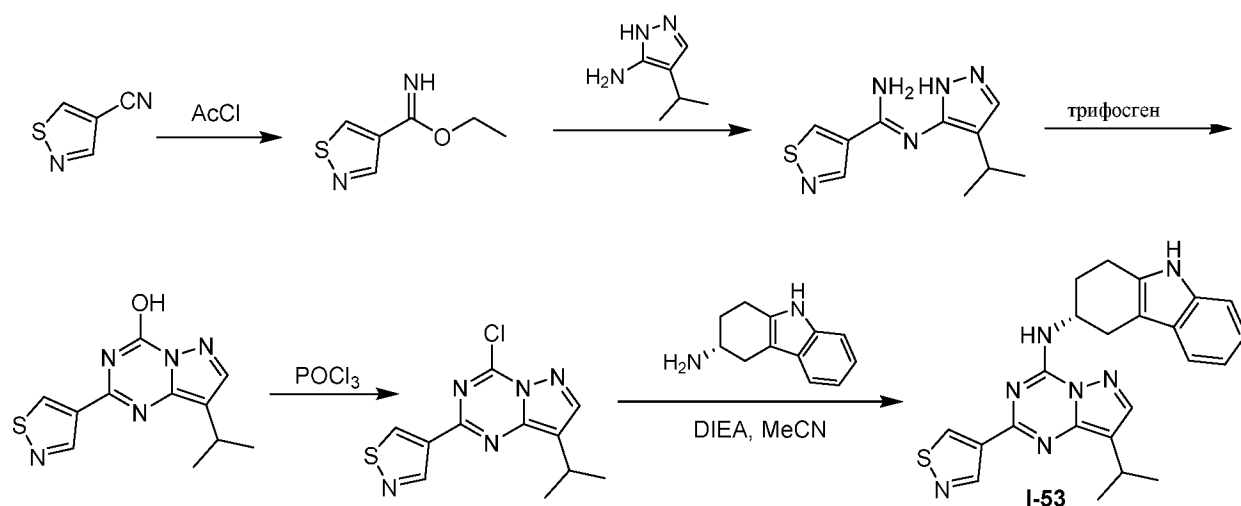
Пример 56

Синтез соединения I-53

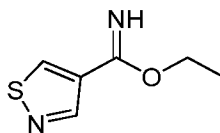


I-53

Схема синтеза:



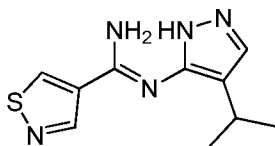
Стадия 1: Этилизотиазол-4-карбоксимидат



[00361] К ДХМ (4 мл) и EtOH (8 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (4,56 г, 58,11 ммоль, 4,15 мл, 8 экв.) в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали в N_2 при 0 °С в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор изотиазол-4-карбонитрила (800 мг, 7,26 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали в N_2 при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,16) показала, что исходное вещество было полностью

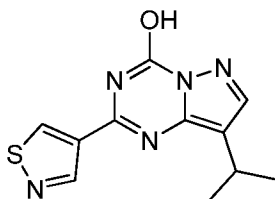
израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли в EtOAc (50 мл) и вливали в насыщенный водный NaHCO₃ (50 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали этил изотиазол-4-карбоксимидат (973 мг, 5,62 ммоль, выход 77,4%, чистота 90,2%) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 157,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-(4-Изопропил-1*H*-пиразол-5-ил)изотиазол-4-карбоксамидин



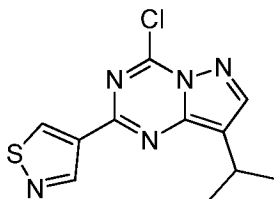
[00362] Смесь этилизотиазол-4-карбоксимидата (973 мг, 5,62 ммоль, 1 экв.) и 4-изопропил-1*H*-пиразол-5-амин (703,28 мг, 5,62 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) перемешивали при 115 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/3, R_f = 0,39) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 20/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/3, R_f = 0,39), в результате чего получали *N*-(4-изопропил-1*H*-пиразол-5-ил)изотиазол-4-карбоксамидин (1,16 г, 4,76 ммоль, выход 84,8%, чистота 96,6%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 236,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 8-Изопропил-2-изотиазол-4-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



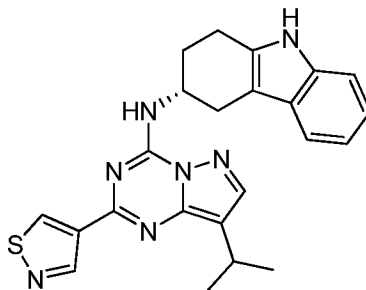
[00363] К раствору *N*'-(4-изопропил-1*H*-пиразол-5-ил)изотиазол-4-карбоксамидина (1,16 г, 4,76 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли дифосген (984,00 мг, 4,97 ммоль, 0,6 мл, 1,04 экв.) по каплям при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 минут и затем при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли EtOAc (10 мл) и ПЭ (50 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч и фильтровали. Твердое вещество промывали ПЭ/EtOAc (5/1, 10 мл) и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 8-изопропил-2-изотиазол-4-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (1,15 г, 3,75 ммоль, выход 78,6%, чистота 97,1%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,72 (ушир. s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,10 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 262,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 4-(4-Хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-ил)изотиазол



[00364] К смеси 8-изопропил-2-изотиазол-4-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (200 мг, 743,20 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (960,53 мг, 7,43 ммоль, 1,29 мл, 10 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли POCl₃ (1,14 г, 7,43 ммоль, 690,64 мкл, 10 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 ч. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл), вливали в насыщенный водный раствор KН₂РO₃ (30 мл) и проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 4-(4-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-ил)изотиазол (140 мг, 472,42 мкмоль, выход 63,6%, чистота 94,4%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,50 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 280,1, 282,1 [M+H]⁺.

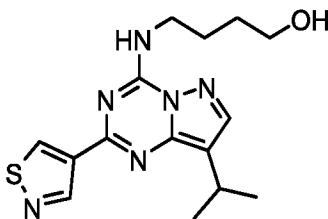
Стадия 5: (3*R*)-*N*-(8-Изопропил-2-изотиазол-4-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-53)



[00365] Смесь 4-(4-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-ил)изотиазола (80 мг, 269,96 мкмоль, 1 экв.), (3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (56 мг, 300,67 мкмоль, 1,11 экв.) и DIEA (174,45 мг, 1,35 ммоль, 235,11 мкл, 5 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 68% - 98%, 8 мин), в результате чего получали (3*R*)-*N*-(8-изопропил-2-изотиазол-4-илпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (42,45 мг, 91,09 мкмоль, выход 33,7%, чистота 100,0%, HCl, $[\alpha]^{24,6}_D = +33,96$ (ДМСО, $c = 0,106$ г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,60 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,07-2,88 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 430,2 [M+H]⁺.

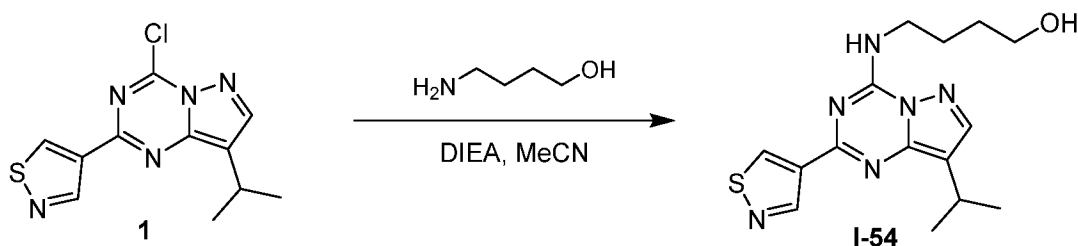
Пример 57

Синтез соединения I-54

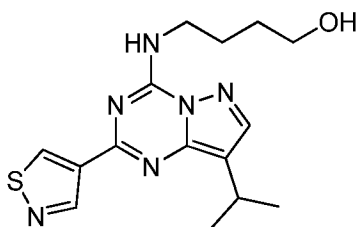


I-54

Схема синтеза:



Стадия 1: 4-[(8-Изопропил-2-изотиазол-4-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]бутан-1-ол (I-54)



[00366] Смесь 4-(4-хлор-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-ил)изотиазола (60 мг, 202,47 мкмоль, 1 экв.), 4-аминобутан-1-ола (20 мг, 224,38 мкмоль, 20,83 мкл, 1,11 экв.) и DIEA (130,84 мг, 1,01 ммоль, 176,33 мкл, 5 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 45% - 75%, 8 мин), в результате чего получали 4-[(8-изопропил-2-изотиазол-4-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]бутан-1-ол (48,10 мг, 130,39 мкмоль, выход 64,4%, чистота 100,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,82 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,83 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,62 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 333,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58

Синтез соединений I-55a, I-55b и I-55c

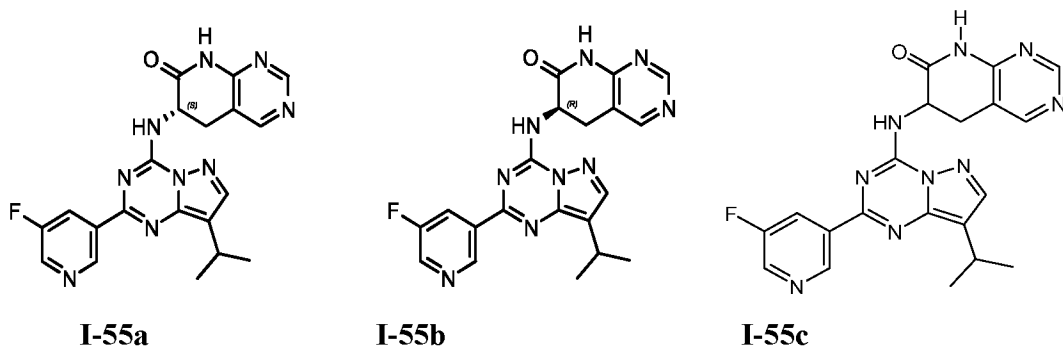
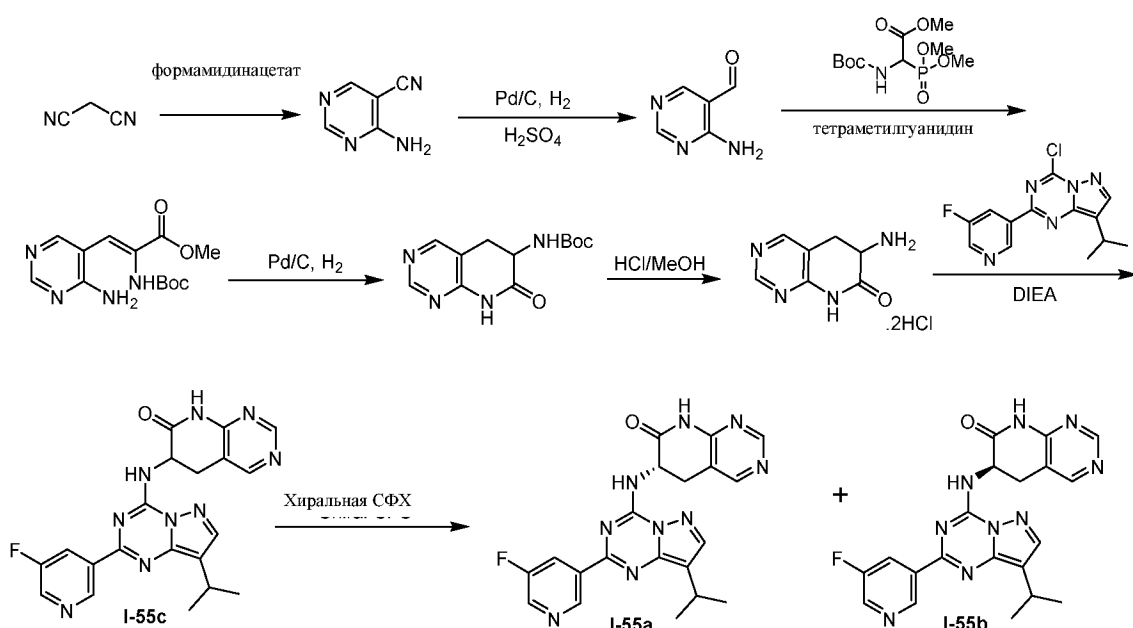
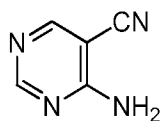


Схема синтеза:



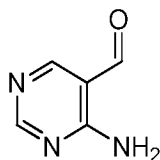
Стадия 1: 4-Аминопиримидин-5-карбонитрил



[00367] К MeOH (900 мл) по частям добавляли Na (17,40 г, 756,87 ммоль, 17,94 мл, 2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С пока Na не исчез, в результате чего получали раствор NaOMe. К смеси пропандинитрила (25 г, 378,44 ммоль, 23,81 мл, 1 экв.) и формамидинацетата (78,80 г, 756,87 ммоль, 2 экв.) в MeOH (100 мл) по каплям добавляли указанный выше раствор NaOMe при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 ч.

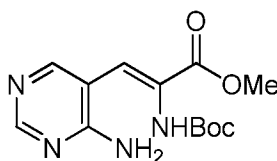
Смесь концентрировали при пониженном давлении до примерно половины от исходной и затем перемешивали при 25 °С в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество промывали MeOH (150 мл) и затем сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 4-аминопиримидин-5-карбонитрил-(23,4 г, 194,82 ммоль, выход 51,5%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,95 (ушир. s, 2H).

Стадия 2: 4-Аминопиримидин-5-карбальдегид



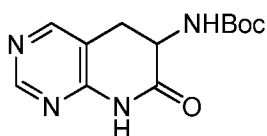
[00368] К 4-аминопиримидин-5-карбонитрил-(1 г, 8,33 ммоль, 1 экв.) добавляли H₂O (10 мл) и H₂SO₄ (2 мл) при 25 °С. Затем к раствору добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,52) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Прозрачный бледно-желтый фильтрат обрабатывали посредством концентрированного гидроксида аммония для нейтрализации кислоты. После охлаждения твердое вещество собирали, промывали холодной водой (15 мл) и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 4-аминопиримидин-5-карбальдегид (0,16 г, 1,30 ммоль, выход 15,6%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (ушир. s, 1H), 7,98 (ушир. s, 1H).

Стадия 3: Метил-(Z)-3-(4-аминопиримидин-5-ил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)проп-2-еноат



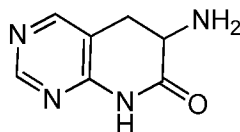
[00369] К раствору метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-диметоксифосфорилацетата (2,41 г, 8,12 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (80 мл) медленно добавляли тетраметилгуанидин (935,54 мг, 8,12 ммоль, 1 экв.) при -70 °С в атмосфере N₂. Спустя 15 мин по каплям добавляли раствор 4-аминопиримидин-5-карбальдегида (1 г, 8,12 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) при -70 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25 °С. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,15), в результате чего получали метил-(*Z*)-3-(4-аминопиримидин-5-ил)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)проп-2-еноат (1,14 г, 3,33 ммоль, выход 41,1%, чистота 86,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,73 (d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 295,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: *трет*-Бутил-*N*-(7-оксо-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)карбамат



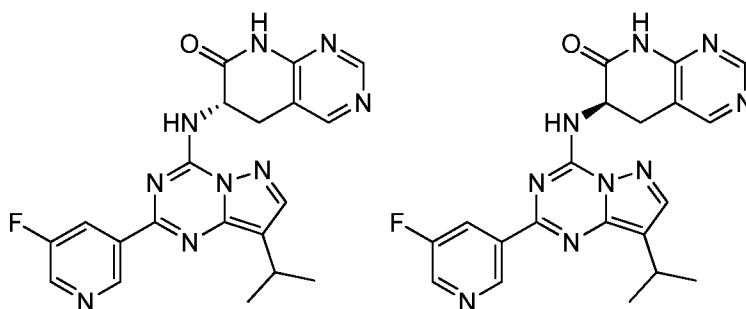
[00370] К раствору метил-(*Z*)-3-(4-аминопиримидин-5-ил)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)проп-2-еноата (240 мг, 815,48 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 2,38 ммоль, чистота 10%) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 25 °С в атмосфере H₂ (30 psi (примерно 207 кПа)). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(7-оксо-6,8-дигидро-5*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)карбамат (150 мг, 539,20 мкмоль, выход 66,1%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 2,76 (t, *J* = 14,7 Гц, 1H), 1,42 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 265,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 6-Амино-6,8-дигидро-5H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он



[00371] К раствору *трет*-бутил-*N*-(7-оксо-6,8-дигидро-5H-пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)карбамата (150 мг, 539,20 мкмоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (6 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 3 мл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,1) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 6-амино-6,8-дигидро-5H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (83,7 мг, 353,04 мкмоль, выход 65,5%, чистота не определена, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,69 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,77 (ушир. s, 2H), 8,63 (s, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 3,33 (dd, *J* = 7,0, 15,6 Гц, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H).

Стадия 6: 6*S*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,8-дигидро-5H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (I-55a) и 6*R*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,8-дигидро-5H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (I-55b)

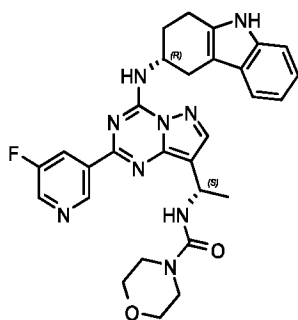


[00372] Смесь 6-амино-6,8-дигидро-5H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (80 мг, 337,43 мкмоль, 1 экв., 2HCl), 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (103,39 мг, 337,43 мкмоль, 1 экв.), DIEA (218,05 мг, 1,69 ммоль, 293,86 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего

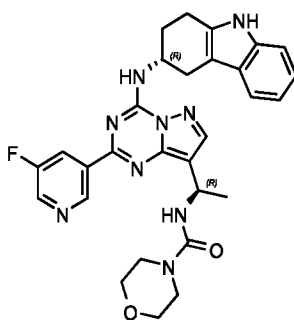
получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,12$). Этот продукт отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250мм *30мм,10мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 50%-50%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали при пониженном давлении при 25 °С, в результате чего получали энантиомер (34 мг, 81,07 мкмоль, выход 24,1%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 4,176$, ЭИ = 75,726%, $[\alpha]^{25,1}_D = 6,67$ (ДМСО, $c = 0,030$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 11,23 (ушир. s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,14 (ушир. s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,54-8,47 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 3,43 (t, $J = 14,1$ Гц, 1H), 3,24-3,18 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 420,1 [M+H]⁺. Другой из этих пиков концентрировали при пониженном давлении при 25 °С, в результате чего получали другой энантиомер (26 мг, 61,99 мкмоль, выход 18,4%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 5,927$, ЭИ = 48,742%, $[\alpha]^{25,2}_D = -13,33$ (ДМСО, $c = 0,030$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 11,22 (ушир. s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,14 (ушир. s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,54-8,46 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 420,2 [M+H]⁺.

Пример 59

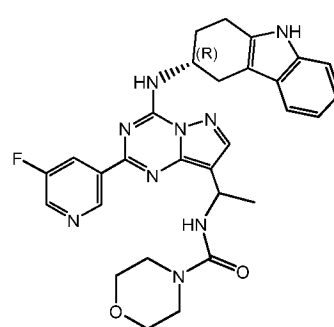
Синтез соединения I-56a, I-56b и I-56c



I-56a

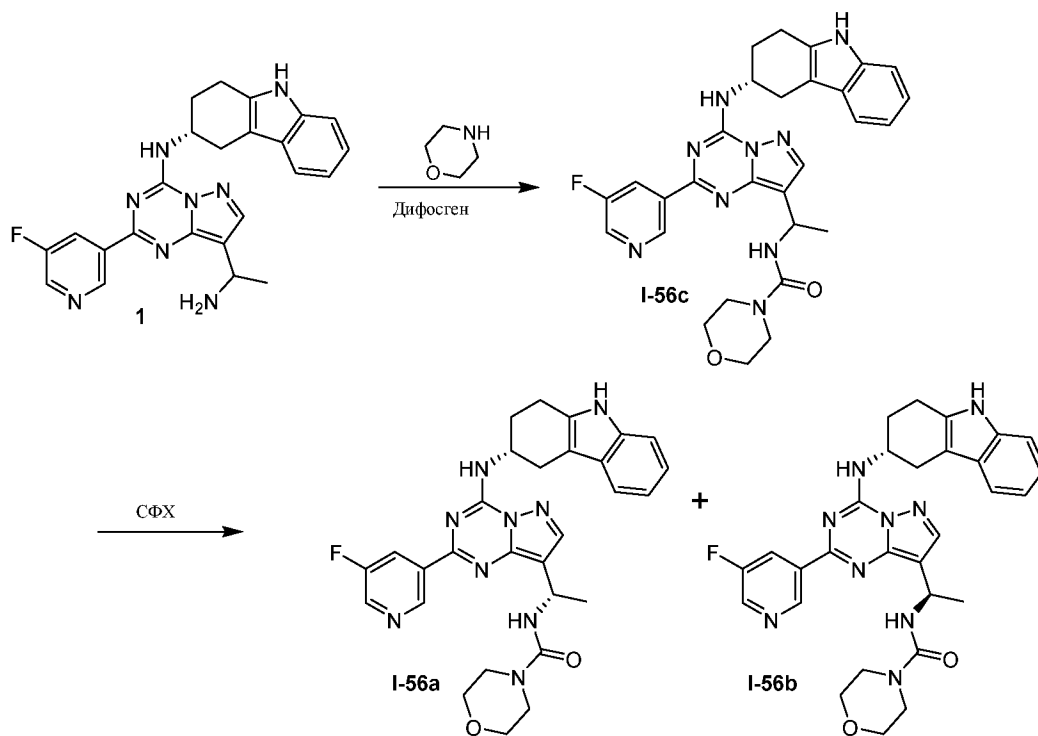


I-56b

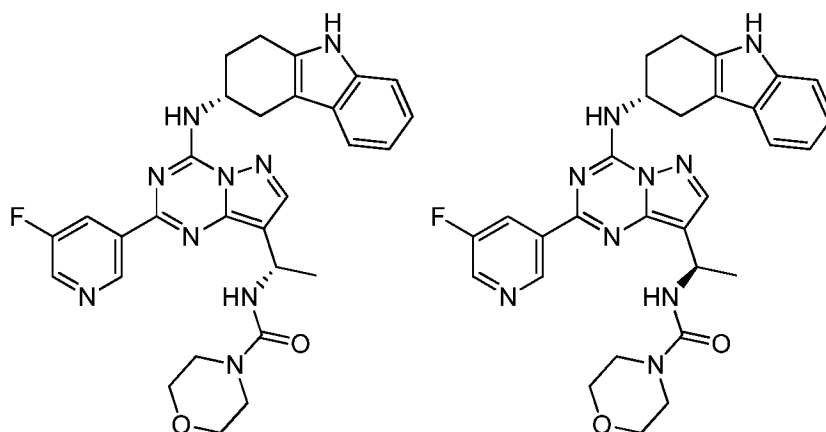


I-56c

Схема синтеза:



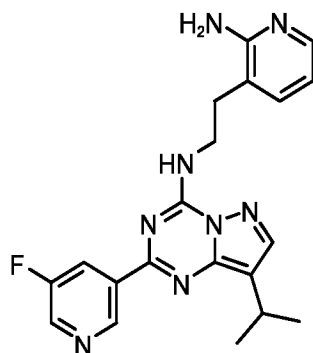
Стадия 1: *N*-[(1*S*)-1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этилморфолин-4-карбоксамид (I-56a) и *N*-[(1*R*)-1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этилморфолин-4-карбоксамид (I-56b)



[00373] К перемешиваемому раствору (3*R*)-*N*-[8-(1-аминоэтил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (210 мг, 407,20 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли трихлорметилхлорформиат (402,78 мг, 2,04 ммоль, 245,60 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 3 ч. К указанной выше реакционной смеси добавляли Морфолин (2,72 г, 31,26 ммоль, 2,75 мл, 76,77 экв.) и перемешивали при 55 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: Boston Green ODS 150*30 5μ; подвижная фаза: [вода(0,04% NH₃H₂O+10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин), в результате чего получали указанный продукт, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250мм *30мм,10мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 40%-40%, мин), в результате чего получали энантиомер (15,15 мг, 26,72 мкмоль, выход 6,6%, чистота 98,0%, СФХ : R_t = 2,759 мин, ЭИ = 98,0%, [α]^{22,7}_D = +2,0, МеОН, с = 0,100 г/100 мл) с помощью лиофилизации в виде твердого вещества белого цвета ; ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,30 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,66-3,62 (m, 4H), 3,41 (q, *J* = 4,6 Гц, 4H), 3,28 (s, 1H), 3,15-2,89 (m, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 556,3 [M+H]⁺ и другой энантиомер (42,97 мг, 75,87 мкмоль, выход 18,6%, чистота 98,1%, СФХ : R_t = 3,583 мин, ЭИ = 100,0%, [α]^{22,7}_D = +16,5, МеОН, с = 0,097 г/100 мл) с помощью лиофилизации в виде твердого вещества белого цвета ; ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 4H), 3,28 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,10-2,89 (m, 3H), 2,38 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 556,3 [M+H]⁺.

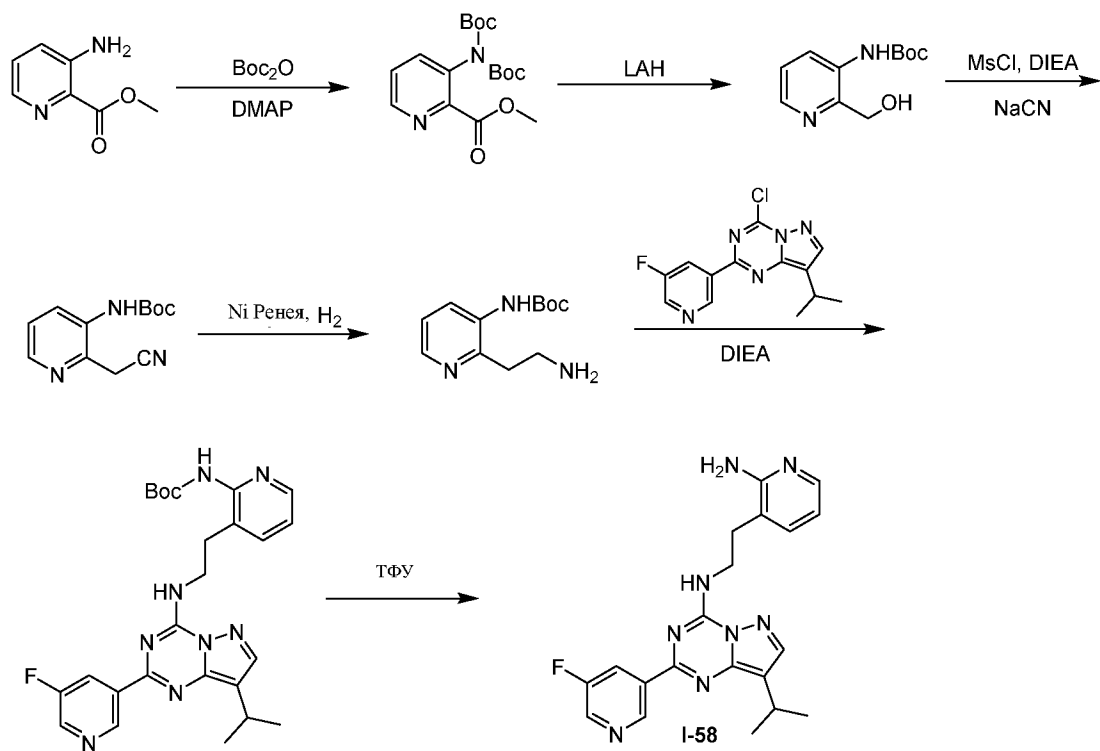
Пример 60

Синтез соединения I-58

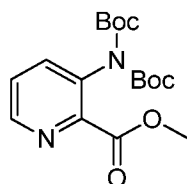


I-58

Схема синтеза:



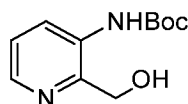
Стадия 1: Метил-3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-карбоксилат



[00374] К раствору метил-3-аминопиридин-2-карбоксилата (5 г, 32,86 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли Boc_2O (21,52 г, 98,59 ммоль, 22,65 мл, 3 экв.) и DMAP (200,74 мг,

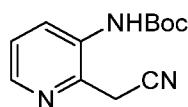
1,64 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 5/1), в результате чего получали метил-3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-карбоксилат (7,4 г, 18,90 ммоль, выход 57,5%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,63 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,45 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,32 (s, 18H).

Стадия 2: трет-Бутил-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)карбамат



[00375] К раствору метил-3-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-карбоксилат (5,3 г, 13,54 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли LiAlH₄ (770,56 мг, 20,30 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) при 0 °С, и затем разбавляли водой (50 мл) и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали трет-бутил [2-(гидроксиметил)-3-пиридил]карбамат (3,1 г, 12,44 ммоль, выход 91,9%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,23 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 7,6, 5,0 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

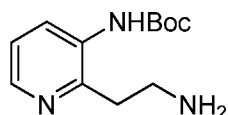
Стадия 3: трет-Бутил-(2-(цианометил)пиридин-3-ил)карбамат



[00376] К раствору трет-бутил-*N*-[2-(гидроксиметил)-3-пиридил]карбамата (1,9 г, 7,63 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (2,3 г, 17,80 ммоль, 3,10 мл, 2,33 экв.) и MsCl (1,72 г, 15,02 ммоль, 1,16 мл, 1,97 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин,

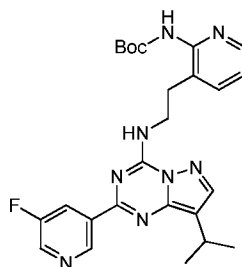
затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА (20 мл) и NaCN (2,60 г, 53,05 ммоль, 6,96 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь подщелачивали до pH ~8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (~ 50 мл), разбавляли водой (100 мл) и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 5/1), в результате чего получали соединение *трет*-бутил-*N*-[2-(цианометил)-3-пиридил]карбамат (600 мг, 2,31 ммоль, выход 30,4%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,36-8,30 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 2 H), 1,51 (s, 9H).

[00377] Стадия 4: *трет*-Бутил-*N*-[2-(2-аминоэтил)-3-пиридил]карбамат



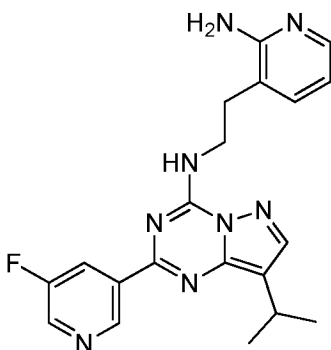
[00378] К раствору *трет*-бутил-*N*-[2-(цианометил)-3-пиридил]карбамата (600 мг, 2,31 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли никель Ренея (198,32 мг, 2,31 ммоль, 1 экв.) в атмосфере Ar. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували посредством H₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,10), в результате чего получали соединение *трет*-бутил-*N*-[2-(2-аминоэтил)-3-пиридил]карбамат (75 мг, 284,45 мкмоль, выход 12,3%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,25 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Гц, 1H), 2,91-2,98 (m, 2 H), 2,86-2,77 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 238,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: *трет*-Бутил-*N*-[3-[2-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]этил]-2-пиридил]карбамат



[00379] К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (130 мг, 445,65 мкмоль, 1,57 экв.), *трет*-бутил-*N*-[2-(2-аминоэтил)-3-пиридил]карбамата (75 мг, 284,45 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (6 мл) добавляли DIEA (148,40 мг, 1,15 ммоль, 200 мкл, 4,04 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-[3-[2-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]этил]-2-пиридил]карбамат (75 мг, 152,27 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. ЭР-ЖХМС m/z 493,3 $[M+H]^+$.

Стадия _____ 6: *N*-[2-(2-Амино-3-пиридил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-58)

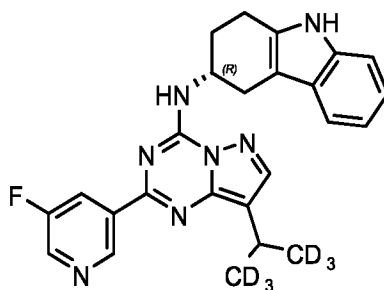


[00380] К раствору *трет*-бутил-*N*-[3-[2-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]этил]-2-пиридил]карбамат (75 мг, 152,27 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,85 г, 33,77 ммоль, 2,5 мл, 221,75 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 28%-58%, 8 мин) затем применяли сублимационную

сушку, в результате чего получали *N*-[2-(2-амино-3-пиридил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (15,66 мг, 31,21 мкмоль, выход 20,5%, чистота 100,0%, 3 HCl) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 9,01-8,88 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,72 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,08 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,10 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,38 (d, $J = 7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

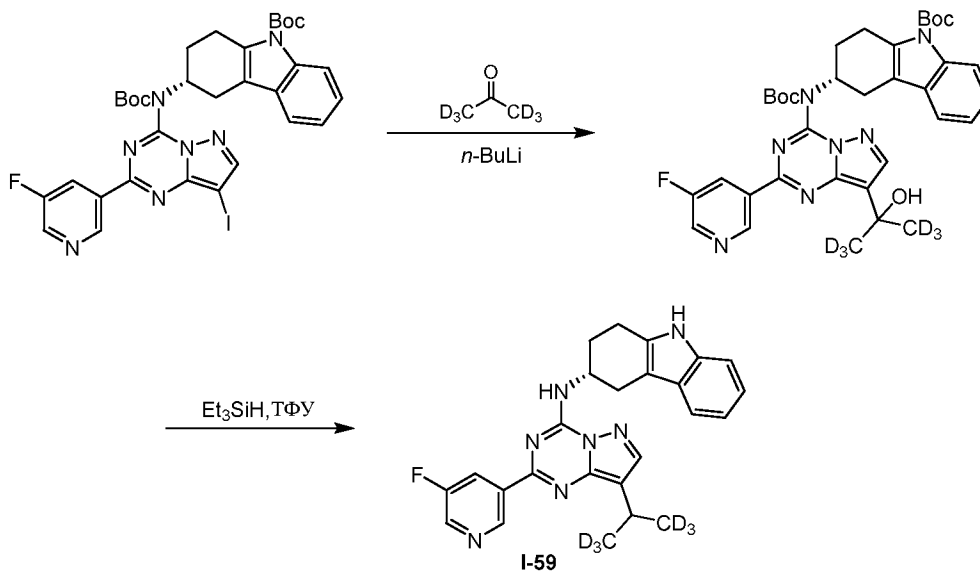
Пример 61

Синтез соединения I-59



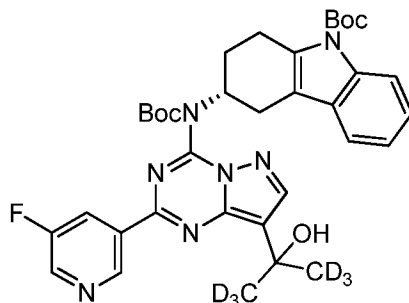
I-59

Схема синтеза:



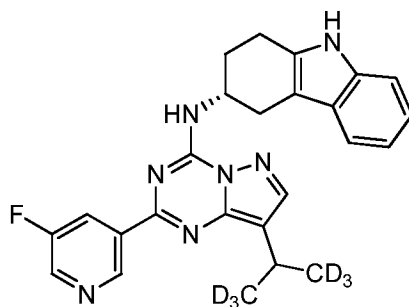
Стадия 1: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[2,2,2-

тридейтерио-1-гидрокси-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



[00381] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[трет-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (500,00 мг, 689,13 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 0,4 мл, 1,45 экв.) в атмосфере N₂ при -78 °С. Смесь перемешивали в N₂ при -78 °С в течение 0,5 ч. Добавляли по каплям 1,1,1,3,3,3-гексадейтериопропан-2-он (130 мг, 2,03 ммоль, 149,08 мкл, 2,94 экв.) в атмосфере N₂ при -78 °С. Смесь перемешивали в N₂ при -78 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 20/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,40), в результате чего получали *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[2,2,2-тридейтерио-1-гидрокси-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5] триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (280 мг, 168,73 мкмоль, выход 24,5%, чистота 40,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,30 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,31 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 646,3 [M-H₂O+H]⁺.

Стадия 2: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-[2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-59)

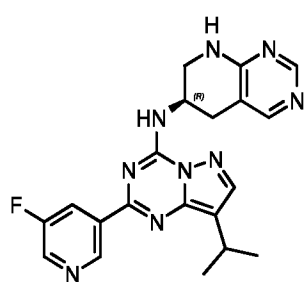


[00382] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[2,2,2-тридейтерио-1-гидрокси-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино] -1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (280 мг, 168,73 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли Et₃SiH (291,21 мг, 2,50 ммоль, 400,01 мкл, 14,84 экв.), ТФУ (615,98 мг, 5,40 ммоль, 399,99 мкл, 32,02 экв.) и BF₃·Et₂O (460,01 мг, 3,24 ммоль, 400,01 мкл, 19,21 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), подщелачивали посредством насыщенного водного раствора NaHCO₃ до тех пор, пока pH не становился равен 8, и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 250*50 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали. К остатку добавляли воду (10 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали

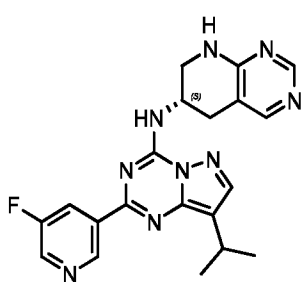
(3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (29,02 мг, 63,81 мкмоль, выход 37,8%, чистота 98,4%, [α]^{24,9}_D = +10,5 (MeOH, c = 0,038 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,45 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,95-7,77 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 5,2, 15,2 Гц, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 3H), 2,43-2,25 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 448,3 [M+H]⁺.

Пример 62

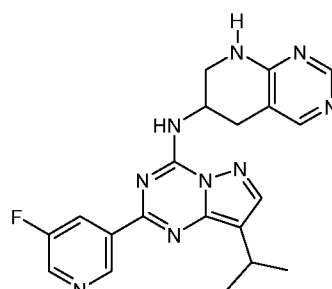
Синтез соединений I-60a, I-60b и I-60c



I-60a

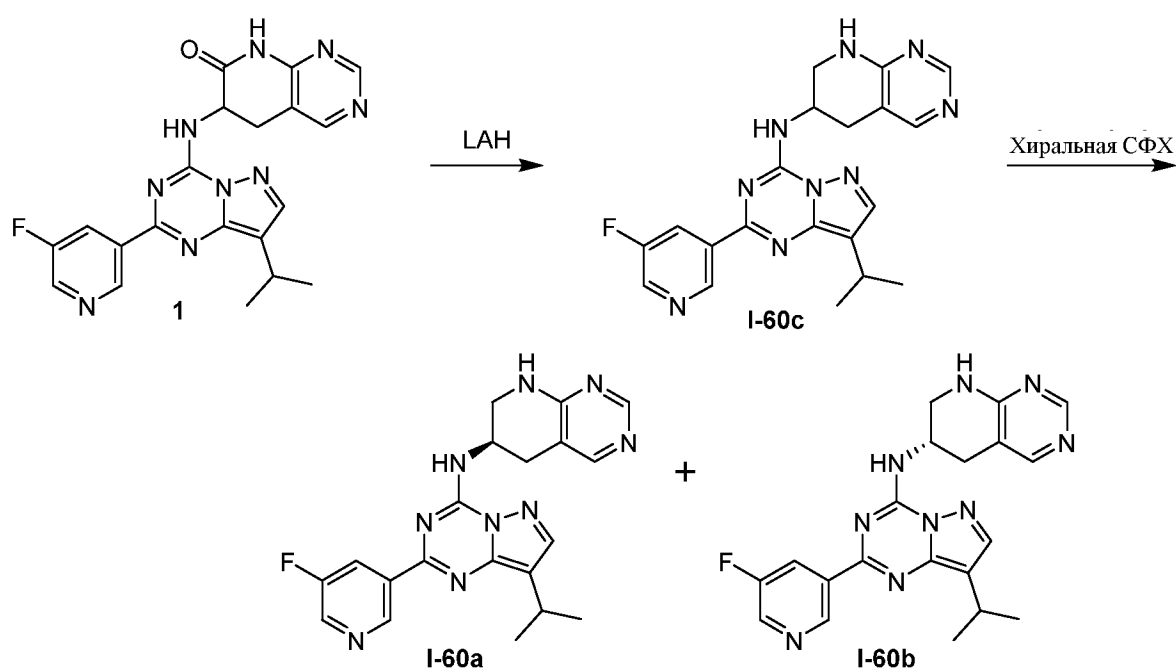


I-60b

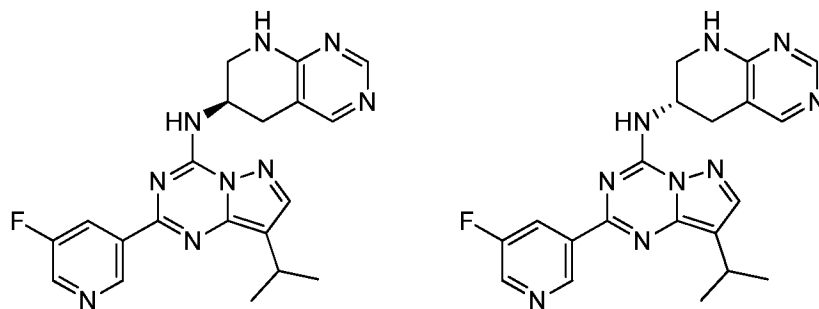


I-60c

Схема синтеза:



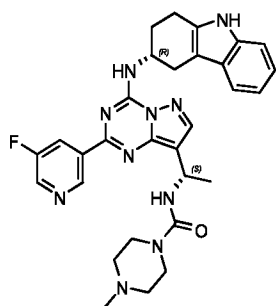
Стадия 1: (6*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-амин (I-60a) и (6*S*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-амин (I-60b)



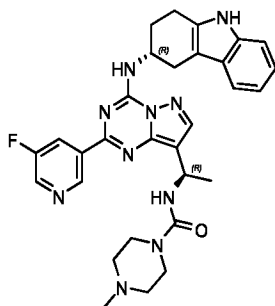
[00383] К смеси LiAlH_4 (450,00 мг, 11,86 ммоль, 16,25 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли раствор 6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[2,3-д]пиримидин-7-она (340 мг, 729,59 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл), водным NaOH (3 мл, 15%), водой (1 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25мм *5мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали и затем отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250мм *30мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /EtOH]; В%: 45%-45%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали, в результате чего получали энантиомер (33,13 мг, 81,32 мкмоль, выход 11,2%, чистота 99,5%, СФХ: $R_t = 2,105$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{26,5}_D = -20,0$ (ДМСО, $c = 0,075$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J = 1,6, 9,6$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 4,92-4,88 (m, 1H), 3,79 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Гц, 1H), 3,61 (dd, $J = 7,2, 12,4$ Гц, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Другой из этих пиков концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали, в результате чего получали другой энантиомер (43,44 мг, 104,18 мкмоль, выход 14,3%, чистота 97,2%, СФХ: $R_t = 3,503$, ЭИ = 98,062%, $[\alpha]^{26,5}_D = +21,2$ (ДМСО, $c = 0,085$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 4,92-4,88 (m, 1H), 3,79 (dd, $J = 2,4, 12,4$ Гц, 1H), 3,61 (dd, $J = 6,8, 12,4$ Гц, 1H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 63

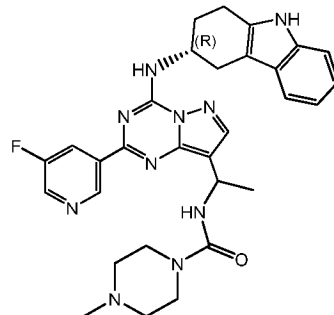
Синтез соединений I-61a, I-61b и I-61c



I-61a

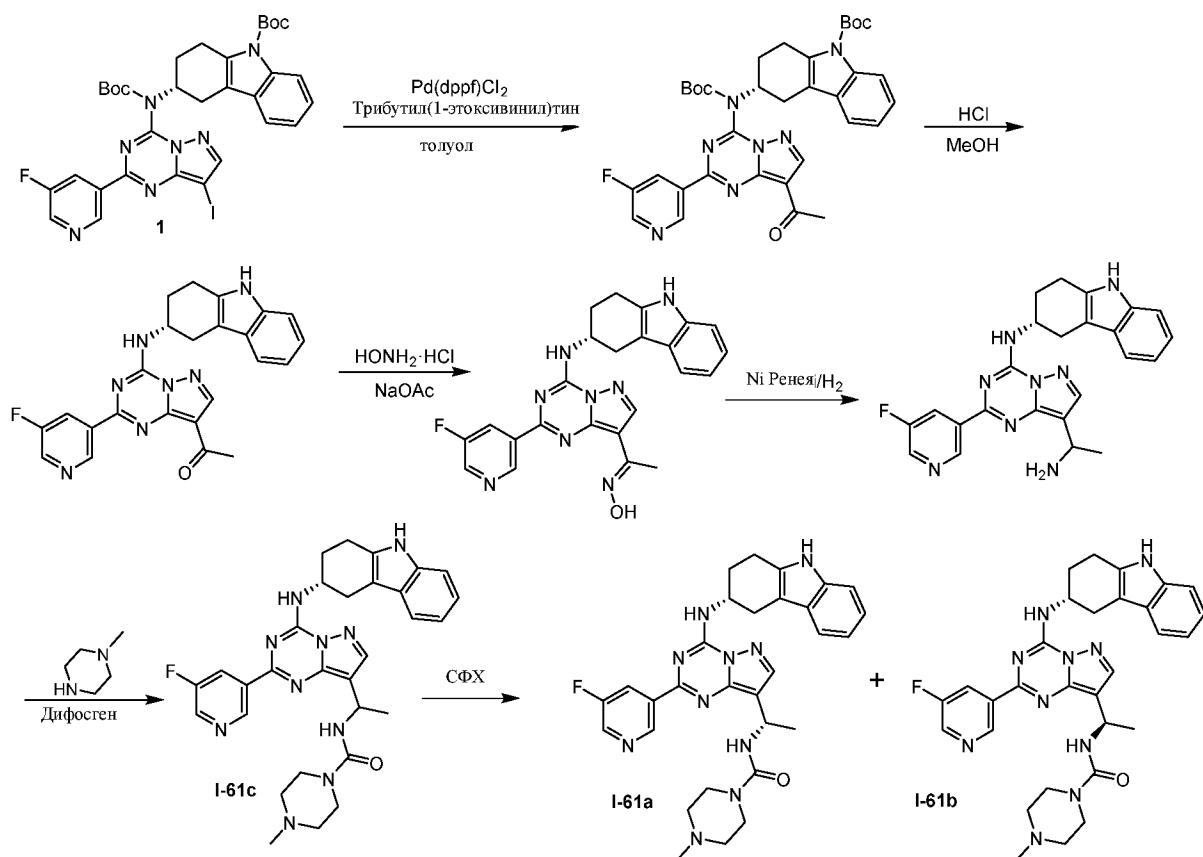


I-61b



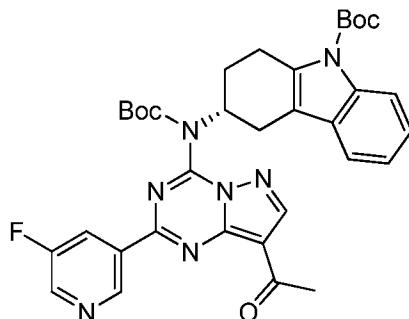
I-61c

Схема синтеза:



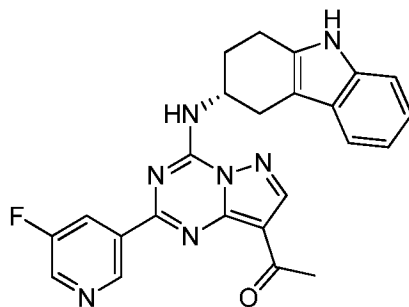
Стадия 1: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[[8-ацетил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-

a)[1,3,5]триазин-4-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



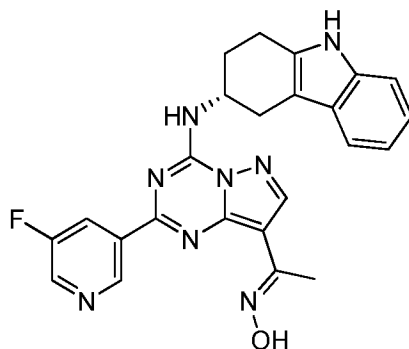
[00384] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (2,5 г, 3,45 ммоль, 1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,66 г, 15,67 ммоль, 5,29 мл, 4,55 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (252,12 мг, 344,57 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували посредством N₂ три раза и перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. После охлаждения к смеси добавляли насыщенный раствор KF (80 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Смесь подвергали экстракции EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50), в результате чего получали *трет*-бутил-(3*R*)-3-[[8-ацетил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (1,25 г, 1,95 ммоль, выход 56,5%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,33-3,19 (m, 3H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,31 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 642,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[3*R*)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино] пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этанон



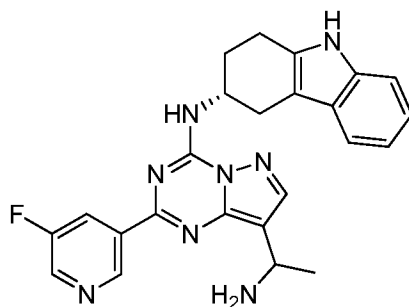
[00385] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[[8-ацетил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (1,25 г, 1,95 ммоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли HCl (12 М, 30 мл, 184,81 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) затем доводили pH до 8-9 бу насыщенное NaHCO₃ раствор, проводили экстракцию EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этанон (800 мг, 1,81 ммоль, выход 93,0%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 9,54-9,40 (m, 2H), 8,77 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,61-8,49 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 3,4 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этанон оксим



[00386] К перемешиваемому раствору 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этанона (800 мг, 1,81 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (251,86 мг, 3,62 ммоль, 2 экв.) и NaOAc (445,96 мг, 5,44 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (50 мл), проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ EtOAc от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,25), в результате чего получали 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этаноноксим (800 мг, 1,75 ммоль, выход 96,7%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,60-9,50 (m, 1H), 8,66-8,58 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,97-6,84 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,38 (dd, J = 5,0, 15,3 Гц, 1H), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

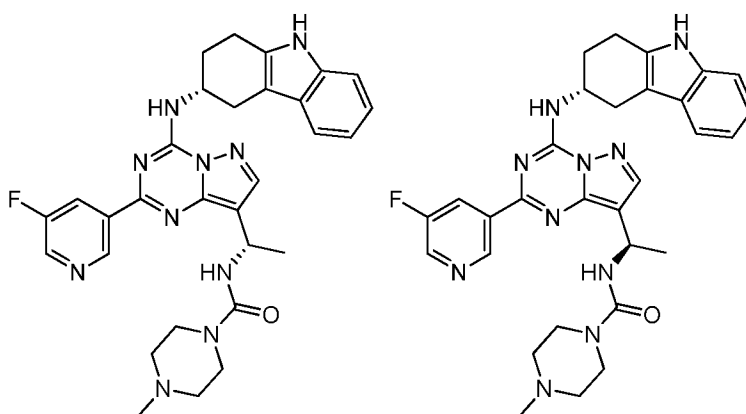
Стадия 4: (*3R*)-*N*-[8-(1-Аминоэтил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00387] К перемешиваемому раствору 1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этаноноксида (250 мг, 547,68 мкмоль, 1 экв.) в растворе ТГФ (6 мл) и MeOH (6 мл) добавляли Ni Ренея (558,66 мг, 6,52 ммоль, 11,91 экв.) (промытый безводным MeOH три раза с удалением воды) и раствор NH_3 (7 М, 391,20 мкл, 5 экв.) в MeOH в атмосфере N_2 . Реакционную смесь дегазировали и продували посредством H_2 три раза и перемешивали при 30 °С в течение 12 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат

концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 100/1 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,25), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[8-(1-аминоэтил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (130 мг, 281,45 мкмоль, выход 51,4%, чистота 95,8%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,67-8,57 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,13-2,92 (m, 3H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,81 (d, J = 6,8 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

Стадия 5: *N*-[(1*S*)-1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этил]-4-метил-пиперазин-1-карбоксамид (I-61a) и *N*-[(1*R*)-1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-4-[[*(3R)*]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-ил]этил]-4-метил-пиперазин-1-карбоксамид (I-61b)

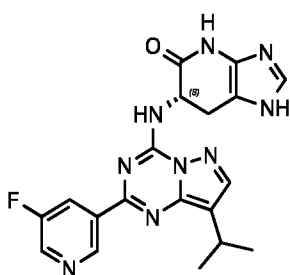


[00388] К перемешиваемому раствору (3*R*)-*N*-[8-(1-аминоэтил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (130 мг, 281,45 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли трихлорметилхлорформиат (334,08 мг, 1,69 ммоль, 203,71 мкл, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. 1-Метилпиперазин (903,00 мг, 9,02 ммоль, 1 мл, 32,03 экв.) добавляли к указанной выше реакционной смеси и перемешивали при 60°С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм;

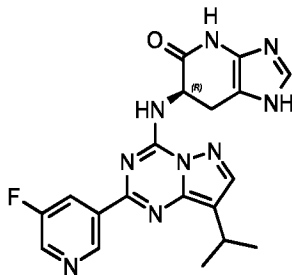
подвижная фаза: [вода(0,04%NH₃H₂O+10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин), в результате чего получали указанный продукт, который отделяли посредством СФХ (основные условия; колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 40%-40%, мин), в результате чего получали энантиомер (59 мг, 103,76 мкмоль, выход 36,9%, чистота 100,0%, СФХ : R_t = 3,560 мин, ЭИ = 99,7%, [α]^{24,0}_D = +30,0, MeOH, c = 0,02 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,61-8,51 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,29 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,54-3,41 (m, 4H), 3,28 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3,11-2,89 (m, 3H), 2,49-2,35 (m, 5H), 2,32-2,20 (m, 4H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 569,3 [M+H]⁺ и другой энантиомер (19,3 мг, 33,94 мкмоль, выход 12,1%, чистота 100,0%, СФХ : R_t = 3,990 мин, ЭИ = 99,1%, [α]^{23,9}_D = +20,0, MeOH, c = 0,02 г/100 мл) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,29 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,56-3,42 (m, 4H), 3,28 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3,11-2,88 (m, 3H), 2,47 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,37 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,0 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 569,3 [M+H]⁺.

Пример 64

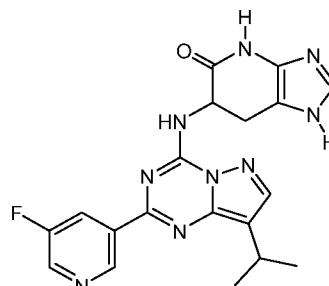
Синтез соединений I-62a, I-62b и I-62c



I-62a

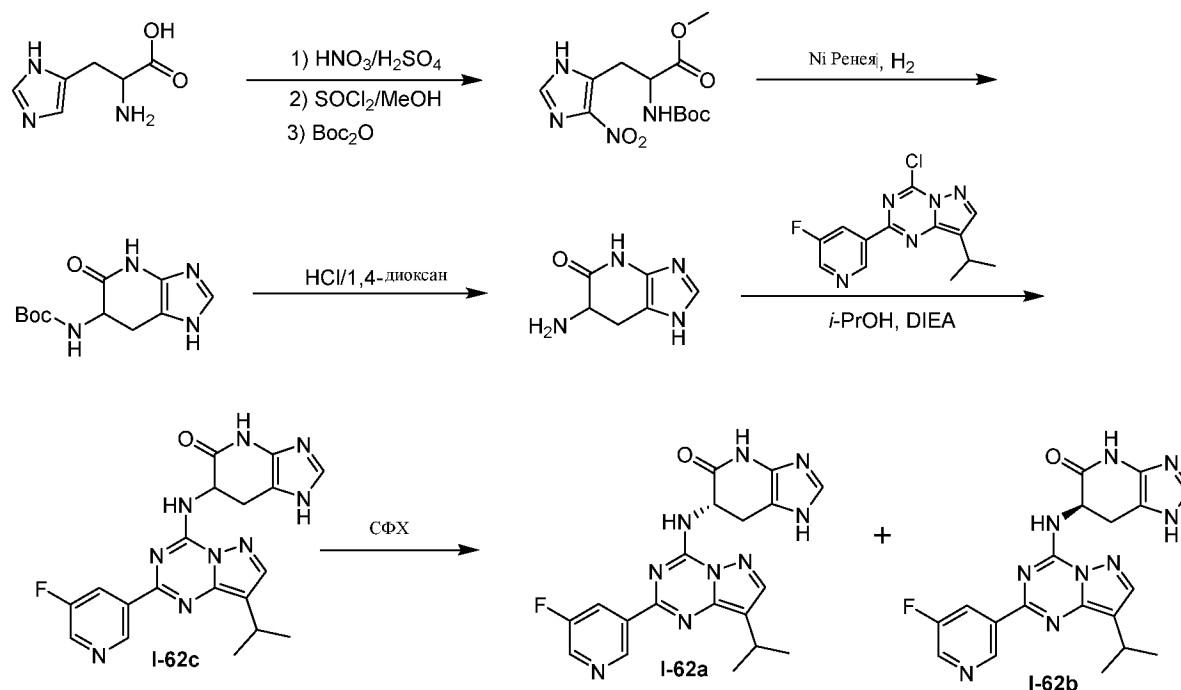


I-62b

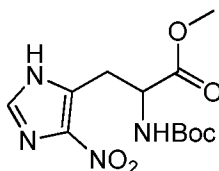


I-62c

Схема синтеза:



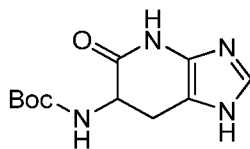
Стадия 1: Метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(4-нитро-1*H*-имидазол-5-ил)пропаноат



[00389] К раствору 2-амино-3-(1*H*-имидазол-5-ил)пропановой кислоты (2 г, 12,89 ммоль, 1 экв.) в *конц.* H_2SO_4 (12 мл) добавляли азотную кислоту (5,49 г, 87,14 ммоль, 3,92 мл, 6,76 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, затем по каплям добавляли к MeOH (80 мл). После перемешивания при 60 °С в течение 3 ч смесь вливали в холодную H_2O (240 мл), нейтрализовали с помощью NaOH (твердый) до $\text{pH} = 7-8$ при 0 °С, концентрировали с удалением MeOH . К водному остатку добавляли ТГФ (80 мл), Na_2CO_3 (4,10 г, 38,67 ммоль, 3 экв.) и *трет*-бутоксикарбонил-*трет*-бутилкарбонат (2,81 г, 12,89 ммоль, 2,96 мл, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции EtOAc (100 мл x 3). Объединенные

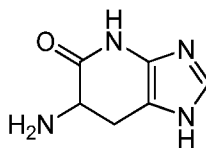
органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 0/1, ТСХ: EtOAc, R_f = 0,50), в результате чего получали метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(4-нитро-1*H*-имидазол-5-ил)пропаноат (1,5 г, 4,61 ммоль, выход 35,7%, чистота 96,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 13,01 (ушир. s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43 (dd, *J* = 6,6, 14,2 Гц, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 1,33 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 259,1 [M-*t*-Bu+H]⁺.

Стадия 2: ***трет*-Бутил-*N*-(5-оксо-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)карбамат**



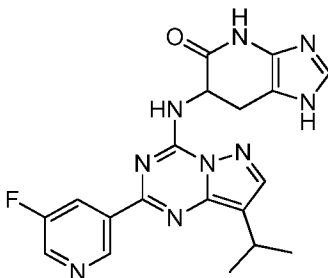
[00390] К раствору метил-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(4-нитро-1*H*-имидазол-5-ил)пропаноата (800 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли Ni Ренея (1,0 г, 11,67 ммоль, 4,75 экв.) в атмосфере H₂ (35 psi). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 40 ч. Смесь фильтровали через целит, затем осадок ополаскивали посредством MeOH (100 мл x 2). Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток (500 мг, неочищенный) который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 15%-45%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(5-оксо-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)карбамат (130 мг, 513,78 мкмоль, выход 20,9%, чистота 99,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 11,84 (ушир. s, 1H), 9,98 (ушир. s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,31-4,08 (m, 1H), 2,97 (dd, *J* = 8,1, 15,2 Гц, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 253,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: **6-Амино-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-5-он**



[00391] К раствору *трет*-бутил-*N*-(5-оксо-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)карбамата (110 мг, 434,73 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4 М, 2 мл, 18,40 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 6-амино-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-5-он (97,8 мг, неочищенного, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 11,38 (s, 1H), 8,78 (ушир. s, 3H), 8,48 (s, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 153,2 [M+H]⁺.

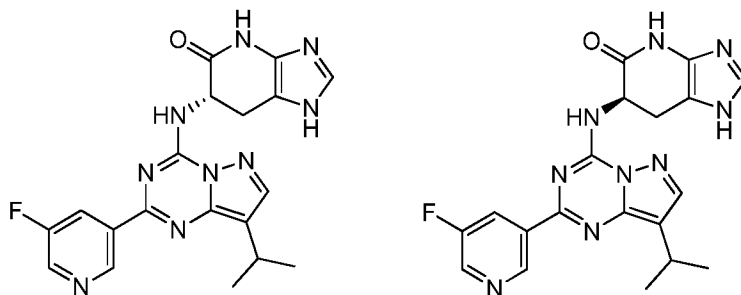
Стадия 4: **6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-5-он**



[00392] К раствору 6-амино-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-5-она (97,8 мг, 434,52 мкмоль, 1 экв., 2HCl) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (168,47 мг, 1,30 ммоль, 227,05 мкл, 3 экв.) и 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин (126,75 мг, 434,52 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от EtOAc/MeOH = 1/0 до 10/1, ТСХ: EtOAc/MeOH = 10/1, R_f = 0,49), в результате чего получали 6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-5-он (150 мг, 360,09 мкмоль, выход 82,8%, чистота 97,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 11,95 (ушир. s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,46 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,46-5,29 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 1,37 (d, *J* =

6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 408,2 $[M+H]^+$.

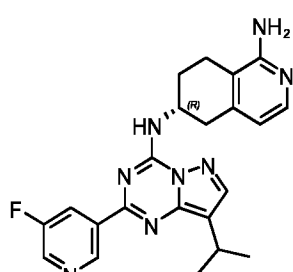
Стадия 5: (6*S*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-б]пиридин-5-он (I-62a) и (6*R*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,4,6,7-тетрагидроимидазо [4,5-б]пиридин-5-он (I-62b)



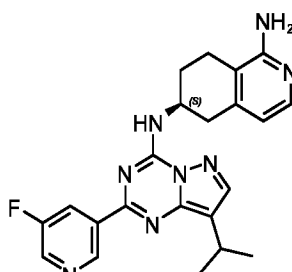
[00393] 6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-б]пиридин-5-он (100 мг, 240,06 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством СФХ (колонка: YMC CHIRAL Amylose-C(250мм *30мм,10мкм; подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ EtOH]; В%: 45%-45%, пик 1 = 2,726; пик 2 = 3,912), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали, в результате чего получали остаток, к которому добавляли MeCN (30 мл) и воду (30 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (17,4 мг, 41,98 мкмоль, выход 17,4%, чистота 98,3%, СФХ: R_t = 2,721, ЭИ = 99,44%, $[\alpha]^{27,1}_D$ = + 69,23 (MeOH, c = 0,026 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,49 (dd, J = 1,6, 9,7 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 8,3, 13,2 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 8,4, 15,3 Гц, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 1,43 (d, J = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 408,2 $[M+H]^+$. Другой из этих пиков концентрировали, в результате чего получали остаток, к которому добавляли MeCN (30 мл) и воду (30 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали другой энантиомер (16,1 мг, 39,44 мкмоль, выход 16,4%, чистота 99,8%, СФХ: R_t = 3,908, ЭИ = 98,6%, $[\alpha]^{27,2}_D$ = -63,64 (MeOH, c = 0,022 г/100 мл)) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,35 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,31 (dd, J = 8,6, 13,2 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 8,3, 14,9 Гц, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 408,2 $[M+H]^+$.

Пример 65

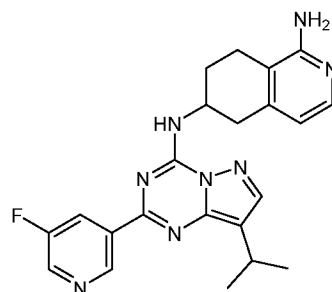
Синтез соединений I-63a, I-63b и I-63c



I-63a

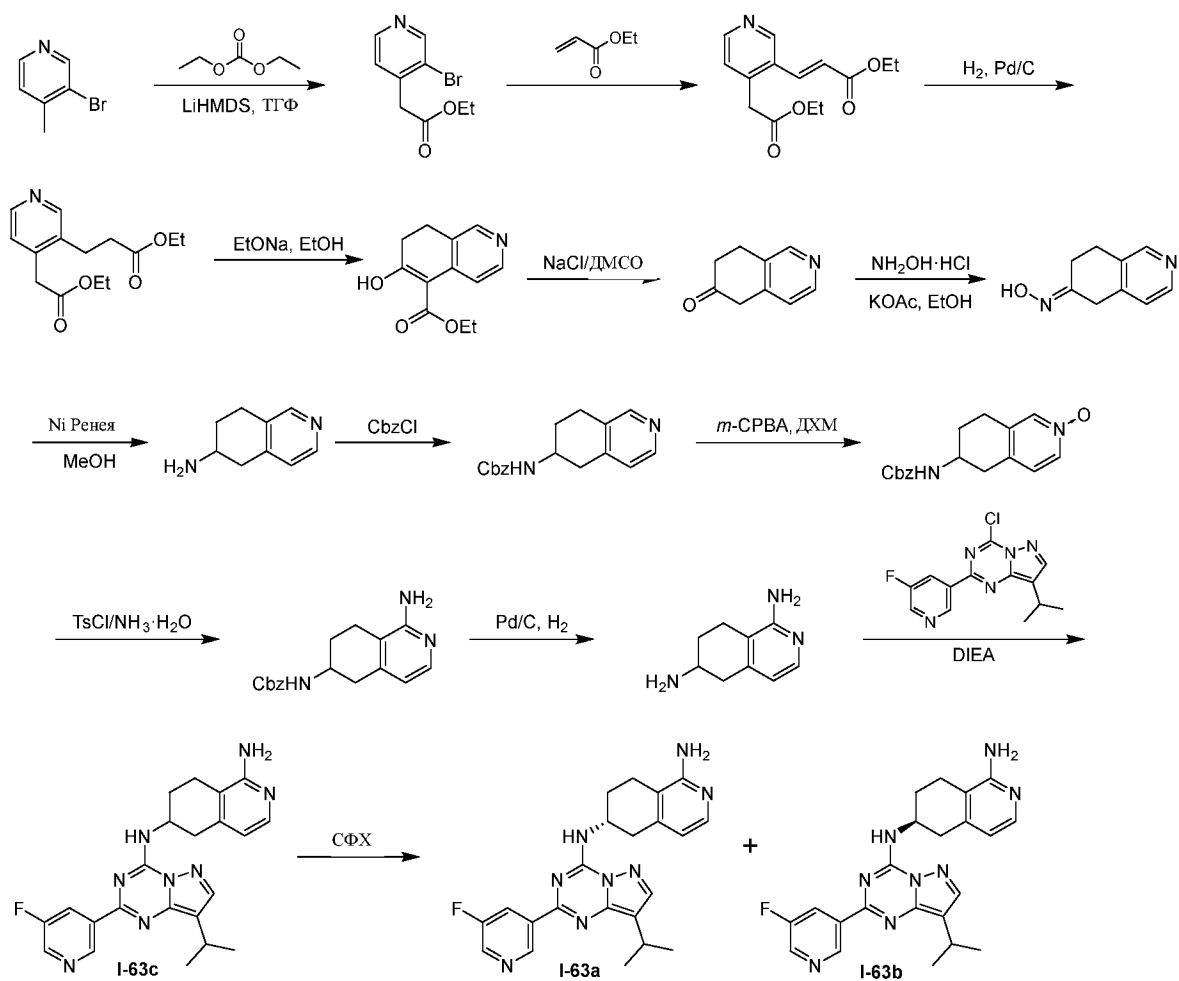


I-63b

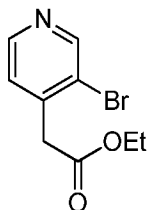


I-63c

Схема синтеза:

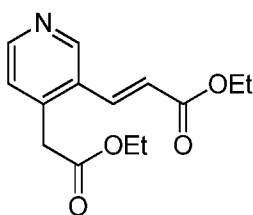


Стадия 1: Этил-2-(3-бром-4-пиридил)ацетат



[00394] К раствору 3-бром-4-метилпиридина (15,50 г, 90,10 ммоль, 10 мл, 1 экв.) и диэтилкарбоната (12,59 г, 106,61 ммоль, 12,92 мл, 1,18 экв.) в ТГФ (150 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 142,08 мл, 1,58 экв.) в атмосфере N₂ при 0 °С. Смесь перемешивали в N₂ при 0 °С в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,3) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь медленно гасили насыщенное вод. раствором NH₄Cl (100 мл) и проводили экстракцию EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 0/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,3), в результате чего получали этил-2-(3-бром-4-пиридил)ацетат (15 г, 61,45 ммоль, выход 68,2%) в виде масла коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,21 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,29 (t, J = 6,8 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 244,0, 246,0 [M+H]⁺.

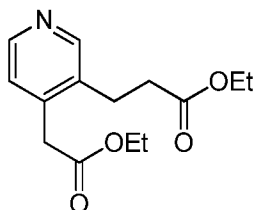
Стадия 2: Этил-(E)-3-[4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-пиридил]проп-2-еноат



[00395] Смесь этил-2-(3-бром-4-пиридил)ацетата (17 г, 69,65 ммоль, 1 экв.), этилпроп-2-еноата (35 г, 349,60 ммоль, 38,00 мл, 5,02 экв.), Pd(OAc)₂ (781,83 мг, 3,48 ммоль, 0,05 экв.), три-о-толилфосфина (2,12 г, 6,96 ммоль, 0,1 экв.) и Et₃N (109,05 г, 1,08 моль, 150 мл, 15,47 экв.) перемешивали в N₂ при 95 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 20/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,30), в результате чего получали этил-(E)-3-[4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-

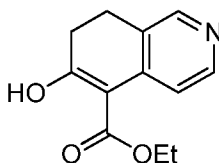
пиридил]проп-2-еноат (5,7 г, 5,41 ммоль, 7,77% выход, чистота 25%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 7,88 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 264,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: Этил-3-[4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-пиридил]пропаноат



[00396] Смесь этил-(*E*)-3-[4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-пиридил]проп-2-еноата (9 г, 10,25 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (1 г, чистота 10%) в EtOH (50 мл) и EtOAc (50 мл) перемешивали в H_2 (30 Psi (примерно 207 кПа)) при 30 °C в течение 12 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 20/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,40$), в результате чего получали этил-3-[4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-пиридил]пропаноат (2,7 г, 10,04 ммоль, выход 98,0%, чистота 98,7%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,16 (dd, $J = 7,2, 14,4$ Гц, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,00 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,27-1,23 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

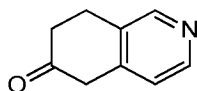
Стадия 4: Этил-6-гидрокси-7,8-дигидроизохинолин-5-карбоксилат



[00397] К EtOH (20 мл) добавляли Na (1,15 г, 50,22 ммоль, 1,19 мл, 5 экв.) при 20 °C. Смесь перемешивали при 20 °C до исчезновения Na. К смеси этил-3-[4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-пиридил]пропаноата (2,7 г, 10,04 ммоль, 1 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли указанный выше раствор NaOMe при 20 °C. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,20$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь охлаждали до 20 °C, вливали в водный HCl (30 мл, 2M),

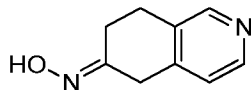
подщелачивали посредством насыщенного водного раствора NaHCO_3 до тех пор, пока pH не становился равен 8, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и проводили экстракцию ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали этил-6-гидрокси-7,8-дигидроизохинолин-5-карбоксилат (1,2 г, 5,47 ммоль, выход 54,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 13,81 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,43 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 220,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 7,8-Дигидро-5H-изохинолин-6-он



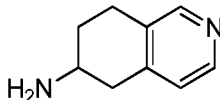
[00398] К раствору HCl (12 M, 15 мл, 32,89 экв.) в H_2O (120 мл) добавляли этил-6-оксо-7,8-дигидро-5H-изохинолин-5-карбоксилат (1,2 г, 5,47 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 7,8-дигидро-5H-изохинолин-6-он (1 г, 5,45 ммоль, выход 99,5%, чистота не определена, HCl) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,61 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,21-8,16 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,59 (t, $J = 8,4$ Гц, 3H), 2,11 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 148,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 7,8-Дигидро-5H-изохинолин-6-оноксим



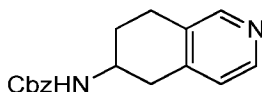
[00399] Смесь 7,8-дигидро-5H-изохинолин-6-она (1 г, 5,45 ммоль, 1 экв., HCl), $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (600 мг, 8,63 ммоль, 1,59 экв.) и KOAc (2,67 г, 27,23 ммоль, 5 экв.) в EtOH (50 мл) перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 7,8-дигидро-5H-изохинолин-6-оноксим (4 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 163,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: 5,6,7,8-Тетрагидроизохинолин-6-амин



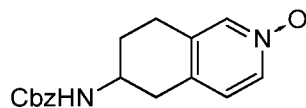
[00400] Смесь 7,8-дигидро-5*H*-изохинолин-6-оноксим (4 г, 24,66 ммоль, 1 экв.), Ni Ренея (500 мг) и NH₃/MeOH (7 М, 5 мл) в MeOH (100 мл) перемешивали в H₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) при 45 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-амин (3,5 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС *m/z* 147,1 [M+H]⁺.

Стадия 8: Бензил-*N*-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-ил)карбамат



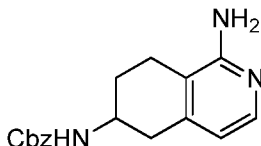
[00401] К раствору 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-амина (3,5 г, 23,62 ммоль, 1 экв.) и Na₂CO₃ (3 г, 28,30 ммоль, 1,20 экв.) в ДХМ (50 мл) и H₂O (50 мл) по каплям добавляли CbzCl (1,8 г, 10,55 ммоль, 1,50 мл, 4,47e-1 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 20/1 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,10), в результате чего получали бензил-*N*-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-ил)карбамат (700 мг, 2,27 ммоль, выход 9,6%, чистота 91,6%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,87 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 3,09 (dd, *J* = 5,2, 17,2 Гц, 1H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,69 (dd, *J* = 9,4, 17,2 Гц, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,74 (dtd, *J* = 6,0, 10,4, 12,8 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 283,1 [M+H]⁺.

Стадия 9: Бензил-*N*-(2-оксидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-2-ий-6-ил)карбамат



[00402] К раствору бензил-*N*-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-ил)карбамата (700 мг, 2,27 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли *m*-CPBA (922,13 мг, 4,54 ммоль, чистота 85%, 2 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл), подщелачивали посредством насыщенного водного раствора NaHCO_3 до тех пор, пока pH не становился равен 8, и проводили экстракцию ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали бензил-*N*-(2-оксидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-2-ий-6-ил)карбамат (600 мг, 2,01 ммоль, выход 88,6%, чистота не определена) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,35-7,25 (m, 6H), 5,08 (s, 2H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,12 (dd, $J = 5,4$, 17,6 Гц, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,70 (dd, $J = 8,8$, 17,6 Гц, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 299,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

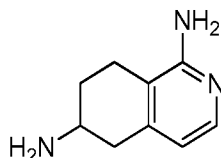
Стадия 10: Бензил-*N*-(1-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-ил)карбамат



[00403] К смеси бензил-*N*-(2-оксидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-2-ий-6-ил)карбамата (580 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,73 г, 21,81 ммоль, 3 мл, чистота 28%, 11,22 экв.) в CHCl_3 (50 мл) добавляли TosCl (550 мг, 2,88 ммоль, 1,48 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (50 мл) и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ EtOAc от 10/1 до 0/1 и затем $\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 1/0$ до 3/1, ТСХ: EtOAc , $R_f = 0,15$), в результате чего получали бензил-*N*-(1-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-ил)карбамат (300 мг, 838,40 мкмоль, выход 43,1%, чистота 83,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H),

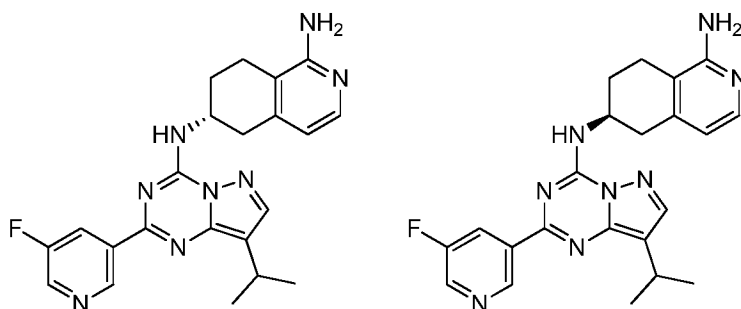
6,39 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,88-3,71 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,14 (dd, $J = 3,2, 9,6$ Гц, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 298,1 $[M+H]^+$.

Стадия 11: 5,6,7,8-Тетрагидроизохинолин-1,6-диамин



[00404] Смесь бензил-*N*-(1-амино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-6-ил)карбамата (300 мг, 838,40 мкмоль, 1 экв.) и Pd/C (100 мг, чистота 10%) в MeOH (30 мл) перемешивали в H_2 (15 psi (примерно 103 кПа)) при 20 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1,6-диамин (135 мг, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 4,2, 16,8$ Гц, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,60 (dtd, $J = 6,0, 10,4, 12,8$ Гц, 1H).

Стадия 12: (6*R*)-*N*6-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1,6-диамин (I-63a) и (6*S*)-*N*6-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1,6-диамин (I-63b)



[00405] Смесь 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1,6-диамина (135 мг, 827,11 мкмоль, 1 экв.), 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (300 мг, 1,03 ммоль, 1,24 экв.) и DIEA (534,49 мг, 4,14 ммоль, 720,34 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (30 мл)

перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 10/1 до 0/1 и затем EtOAc/MeOH = 95/5, ТСХ: EtOAc/MeOH = 10/1, R_f = 0,34). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали желаемое соединение (200 мг). 140 мг желаемого соединения отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: YMC CHIRAL Amylose-C(250мм *30мм, 10мкм; подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 45%-45%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм *4мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали энантиомер (47,51 мг, 89,65 мкмоль, выход 10,8%, чистота 99,6%, 3HCl, СФХ: R_t = 2,717, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{23}_D = -22,6$ (ДМСО, c = 0,053 г/100 мл)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 13,75 (ушир. s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 1,6, 9,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94 (ушир. s, 2H), 7,77 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 3,18 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,19 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2 [M+H]⁺. Другой пик концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм *4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl)-ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали другой энантиомер (53,69 мг, 101,71 мкмоль, выход 12,3%, чистота 100,0%, 3HCl, СФХ: R_t = 3,575, ЭИ = 99,358%, $[\alpha]^{23}_D = +52,5$ (ДМСО, c = 0,061 г/100 мл)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 13,63 (ушир. s, 1H), 9,38 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 9,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 2,85 Гц, 1H), 8,51-8,42 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,77 (ушир. s, 1H), 6,71 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 3,19 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,20 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2 [M+H]⁺.

Пример 66

Синтез соединений I-64a, I-64b и I-64c

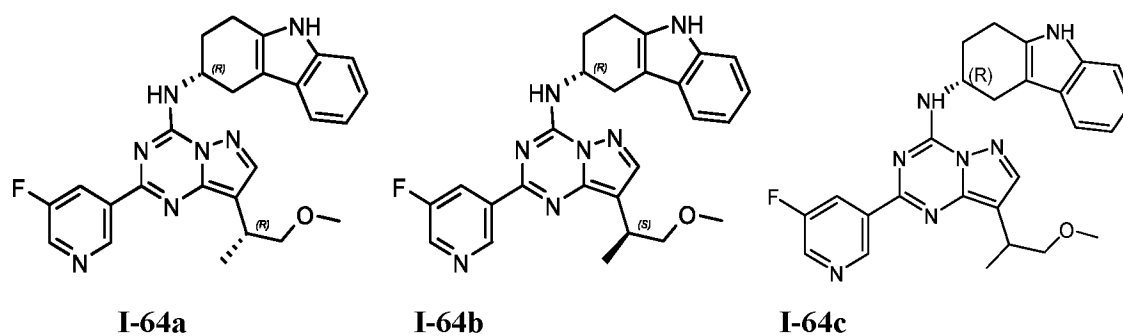
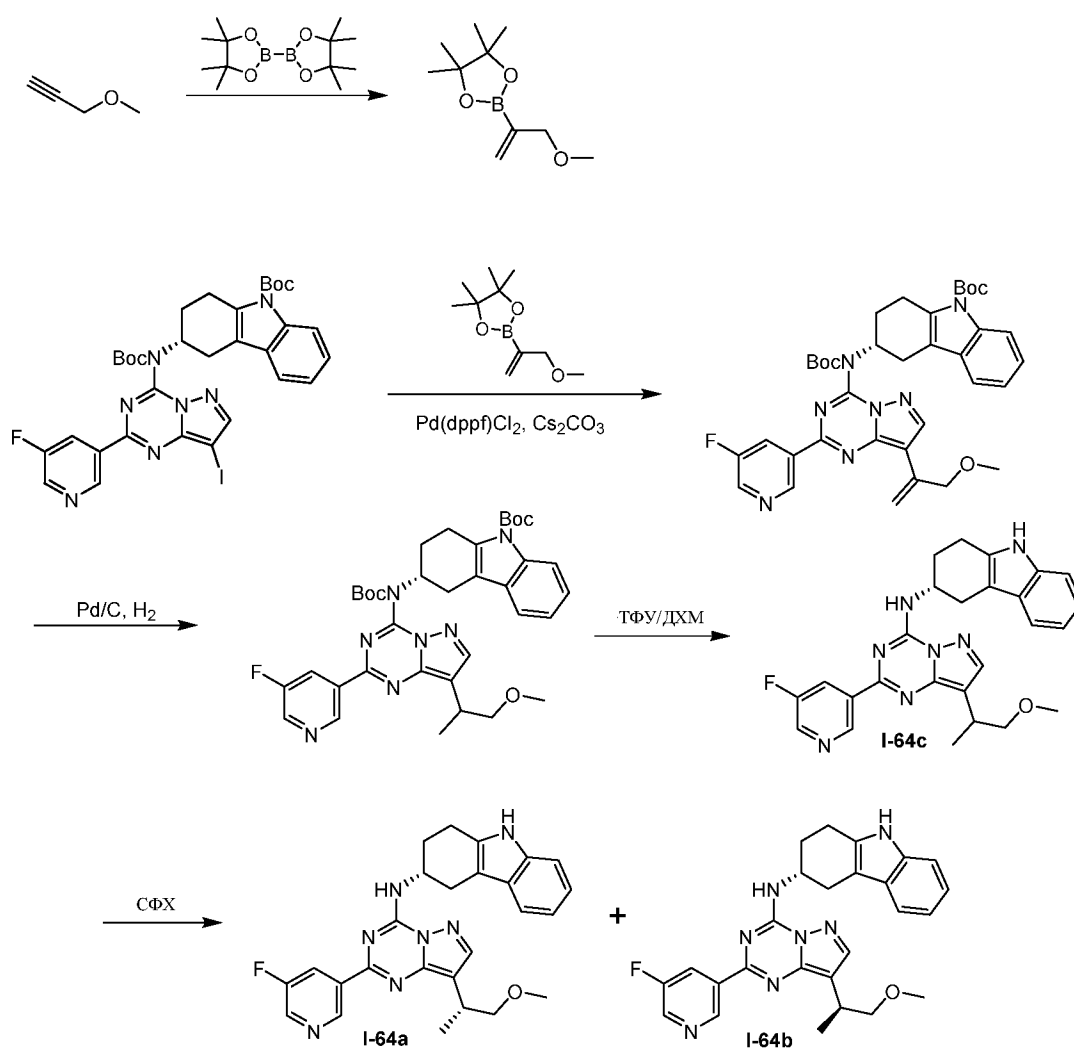
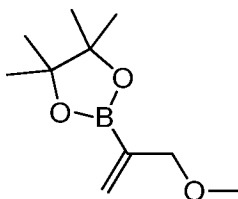


Схема синтеза:

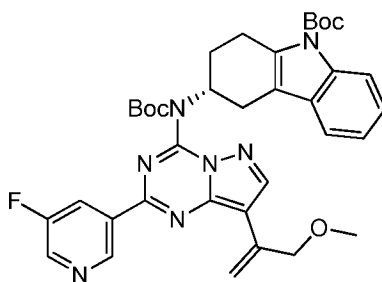


Стадия 1: 2-[1-(Метоксиметил)винил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[00406] К смеси 3-метоксипроп-1-ина (500 мг, 7,13 ммоль, 588,24 мкл, 1 экв.) и CuCl (70,59 мг, 713,00 мкмоль, 0,1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,81 г, 7,13 ммоль, 1 экв.), t-BuONa (102,78 мг, 1,07 ммоль, 0,15 экв.), t-Bu₃PBF₄ (173,10 мг, 855,60 мкмоль, 200,81 мкл, 0,12 экв.) в толуоле (10 мл) по каплям добавляли MeOH (456,92 мг, 14,26 ммоль, 577,06 мкл, 2 экв.) в атмосфере N₂ при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Смесь гасили by MeOH (2 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат = 100/1 до 10/1, R_f = 0,75), в результате чего получали 2-[1-(метоксиметил)винил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (190 мг, 863,35 мкмоль, выход 12,1%, чистота 90%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,97-5,86 (m, 2H), 4,04 (t, J = 1,8 Гц, 2H), 3,41-3,32 (m, 3H), 1,27 (s, 12H); ЭР-ЖХМС m/z 199,2 [M+H]⁺.

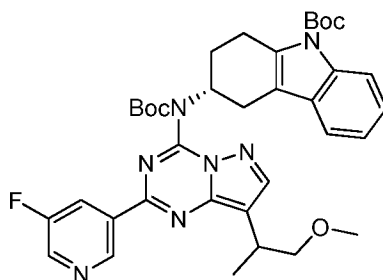
Стадия 2: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[1-(метокси метил)винил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



[00407] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (560 мг, 771,83 мкмоль, 1 экв.) и 2-[1-(метоксиметил)винил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (169,86 мг, 771,83 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (502,95 мг, 1,54 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (56,47 мг, 77,18 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,56), в результате чего получали *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[1-(метоксиметил)винил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (260 мг, 368,80 мкмоль, выход 47,7%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,60 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,19 (s, 4H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 670,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

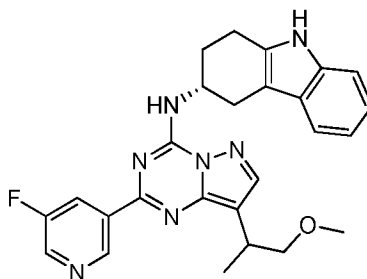
Стадия 3: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-метокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



[00408] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[1-(метоксиметил)винил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (220 мг, 312,06 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) и H_2 (30 psi (примерно 207 кПа)). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 0/1, R_f = 0,35, 0,31), в результате чего получали *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-метокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (150 мг, 196,50 мкмоль, выход 62,9%, чистота 88,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,47 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H),

4,90 (s, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,43-3,28 (m, 3H), 3,28-3,04 (m, 3H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Гц, 4H), 1,37 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 672,4 $[M+H]^+$.

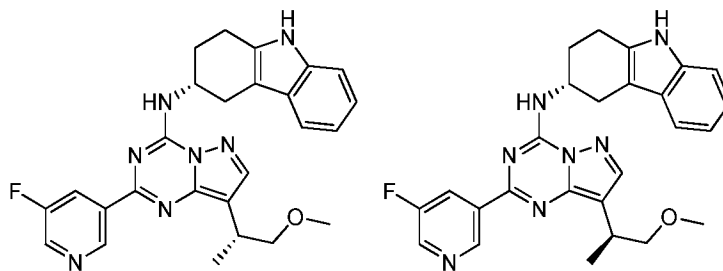
Стадия 4: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-(2-метокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин



[00409] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-метокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (140 мг, 183,40 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (6,18 г, 54,19 ммоль, 4,01 мл, 295,46 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию ДХМ (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,50$), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-метокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (80 мг, 135,73 мкмоль, выход 74,0%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,00-4,90 (s, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 0,9$ Гц, 4H), 3,03-2,91 (m, 3H), 2,41-2,26 (m, 2H), 1,43 (dd, $J = 1,7, 7,0$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 472,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-[(1*R*)-2-метокси-1-метилэтил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-64a) и (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[(1*S*)-2-метокси-1-метилэтил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-

2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-64b)



[00410] К раствору (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[1-(метоксиметил)винил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (200 мг, 404,67 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) и H₂ (30 psi (примерно 207 кПа)). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. К остатку добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм *4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 66%-86%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали продукт, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм *30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; В%: 40%-40%, мин), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (19,7 мг, 41,78 мкмоль, выход 10,3%, чистота 100,0%, Rt = 5,188, ЭИ = 99,76%, [α]^{23,9}_D = +61,81 (ДМСО, c = 0,11 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 8,44 (td, *J* = 2,3, 9,5 Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,60 (dd, *J* = 6,7, 9,4 Гц, 1H), 3,47-3,33 (m, 5H), 3,05-2,91 (m, 3H), 2,39-2,25 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 472,2 [M+H]⁺. Другой из этих пиков концентрировали, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали другой энантиомер (18,2 мг,

38,60 мкмоль, выход 9,5%, чистота 100%, $R_t = 5,706$ мин, $ЭИ = 99,23\%$, $[\alpha]^{23,9}_D = +37,89$ (ДМСО, $c = 0,095$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,48 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,74 (dd, $J = 6,3, 9,0$ Гц, 1H), 3,59 (dd, $J = 6,7, 9,0$ Гц, 1H), 3,46-3,33 (m, 5H), 3,09-2,90 (m, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 472,2 $[M+H]^+$.

Пример 67

Синтез соединений I-65a, I-65b и I-65c

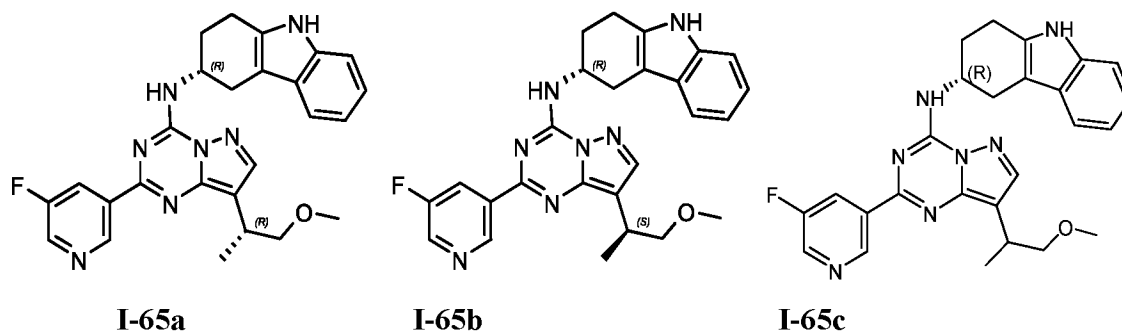
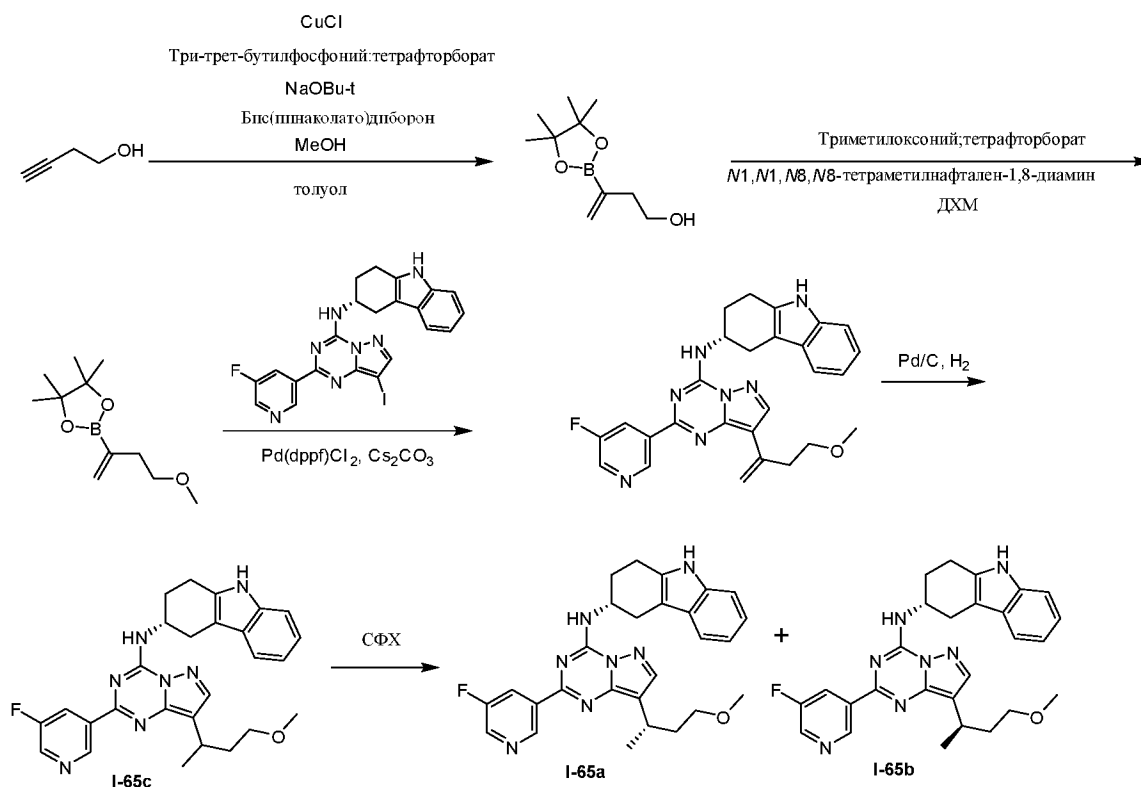
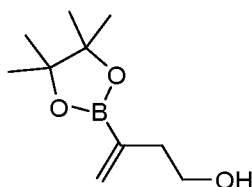


Схема синтеза:



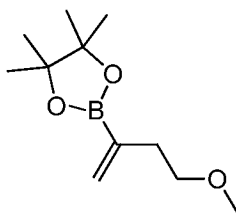
Стадия 1: 3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ол



[00411] К раствору бут-3-ин-1-ола (3 г, 42,80 ммоль, 3,24 мл, 1 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли CuCl (423,74 мг, 4,28 ммоль, 0,1 экв.), t-BuONa (617,02 мг, 6,42 ммоль, 0,15 экв.) и бис(пинаколато)диборон (11,96 г, 47,08 ммоль, 1,1 экв.). Смесь дегазировали и три раза продували посредством N₂, затем к реакционной смеси добавляли три-трет-бутилфосфоний тетрафторборат (1,49 г, 5,14 ммоль, 0,12 экв.). Смесь дегазировали и три раза продували посредством N₂. Затем к смеси по каплям добавляли MeOH (2,74 г, 85,60 ммоль, 3,46 мл, 2 экв.) при 0 °C в атмосфере N₂. Всю смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакцию гасили MeOH (10 мл), фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (10 мл x 2).

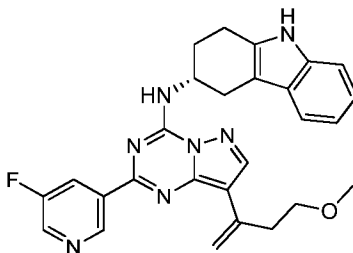
Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 10/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,50$), в результате чего получали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ол (1,6 г, 8,08 ммоль, выход 18,9%) в виде масла белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,91 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,28 (s, 12H); ЭР-ЖХМС m/z 199,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(3-Метокси-1-метилпропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



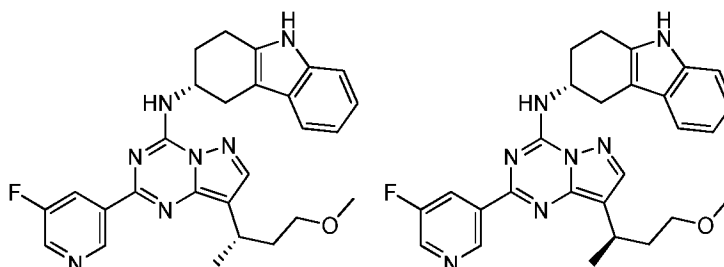
[00412] К раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ола (1,6 г, 8,08 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли триметилфторборат (1,43 г, 9,69 ммоль, 1,2 экв.) и *N1,N1,N8,N8*-тетраметилнафтален-1,8-диамин (2,08 г, 9,69 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (10 мл x 2). Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 10/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,60$), в результате чего получали 2-(3-метокси-1-метилпропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (970 мг, 3,98 ммоль, выход 49,3%, чистота 87,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,84 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,47 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,33 (d, $J = 1,2$ Гц, 3H), 2,44 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,27 (s, 12H); ЭР-ЖХМС m/z 213,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (3R)-N-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-(3-метокси-1-метилпропил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



[00413] К раствору 2-(3-метокси-1-метилпропил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (350 мг, 1,44 ммоль, 1,10 экв.), (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-иодпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (800 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (853,44 мг, 2,62 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (9 мл) и H₂O (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (95,83 мг, 130,97 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували посредством N₂ три раза затем перемешивали при 110 °С в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь объединяли с другой партией на странице ES10655-104. К смеси добавляли воду (20 мл) и проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 20/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,60), в результате чего получали (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(3-метокси-1-метилпропил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (430 мг, 835,03 мкмоль, выход 63,8%, чистота 93,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,53 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,5, 9,5 Гц, 1H), 8,15-8,04 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,01-5,89 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 4H), 3,04-2,95 (m, 5H), 2,42-2,33 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 484,4 [M+H]⁺.

Стадия 4: (3*R*)-*N*-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-[(1*S*)-3-метокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-65a) и (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-[(1*R*)-3-метокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (I-65b)



[00414] К раствору (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(3-метокси-1-метилпропил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-

амина (430 мг, 835,03 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) и EtOAc (5 мл) добавляли Pd/C (400 мг, чистота 10%) в атмосфере N₂ и смесь перемешивали в H₂ (30 psi (примерно 207 кПа)). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (15 мл x 3) затем фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 20/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6), в результате чего получали указанный продукт, который отделяли посредством СФХ (основные условия; колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H(250мм *30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O EtOH]; В%: 40% - 40%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали и с последующей лиофилизацией, в результате чего получали энантиомер (72,33 мг, 144,57 мкмоль, выход 17,3%, чистота 97,1%, R_t = 6,493, ЭИ = 100,0%, [α]^{19,5}_D = + 22,64 (MeOH, c = 0,106 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,48 (td, J = 2,0, 9,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,85- 4,81 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 5H), 3,07-2,88 (m, 3H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,96 (d, J = 6,7, 13,5 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 486,2. Другой из этих пиков концентрировали при пониженном давлении и с последующей лиофилизацией, в результате чего получали другой энантиомер (79,71 мг, 157,09 мкмоль, выход 18,8%, чистота 95,7%, R_t = 6,912, ЭИ = 96,96%, [α]^{19,6}_D = + 18,00 (MeOH, c = 0,100 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,98 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,29 (d, J = 1,2 Гц, 5H), 3,07-2,91 (m, 3H), 2,39 (s, 1H), 2,36-2,35 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 486,3 [M+H]⁺.

Пример 68

Синтез соединений I-66a, I-66b и I-66c

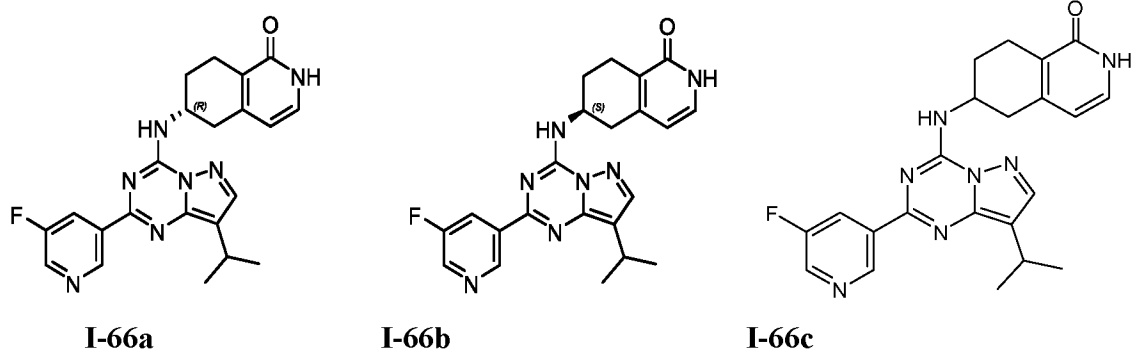
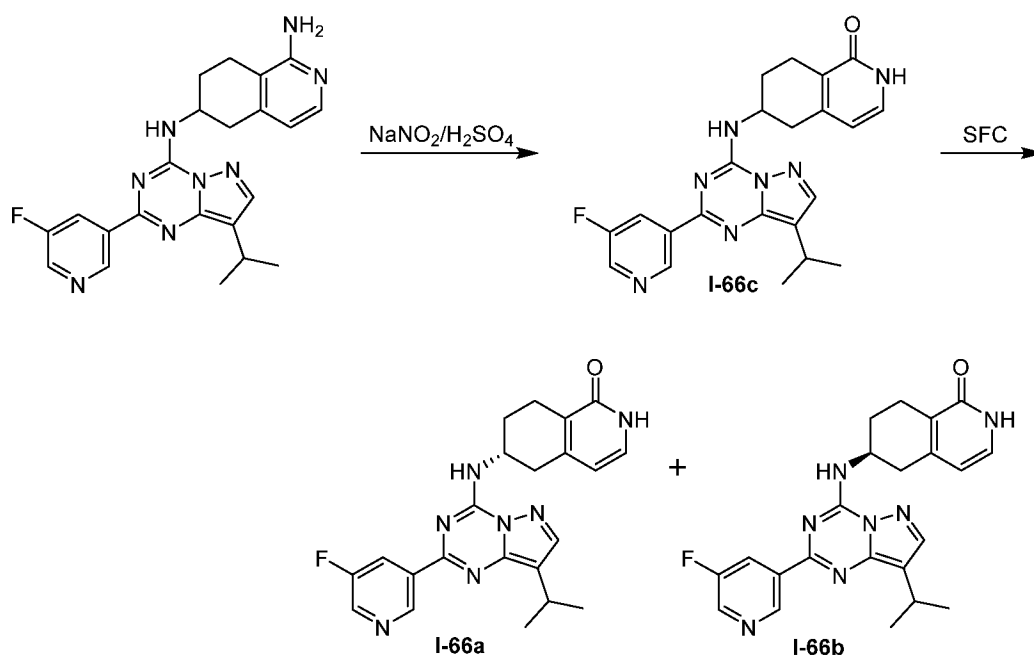
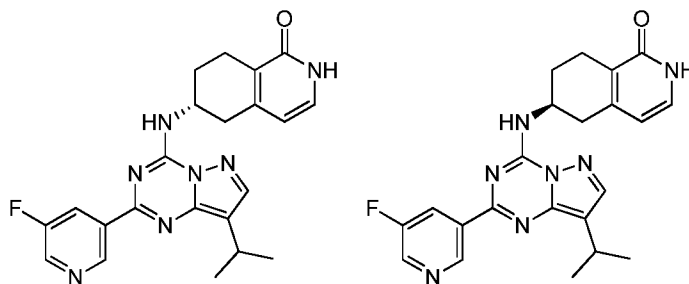


Схема синтеза:



Стадия 1: (6*R*)-6-[[2-(5-Фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-изохинолин-1-он (I-66a) и (6*S*)-6-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-изохинолин-1-он (I-66b)

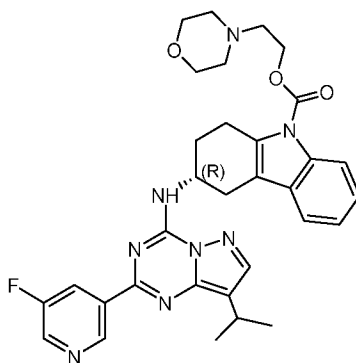


[00415] К H_2O (2 мл) добавляли H_2SO_4 (11,04 г, 112,56 ммоль, 6,00 мл, 785,07 экв.). Добавляли N6-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпирозоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1,6-диамин (60 мг, 143,38 мкмоль, 1 экв.). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли NaNO_2 (9,89 мг, 143,38 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и затем при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл), подщелачивали посредством водного NaOH (15%) до тех пор, пока pH не становился равен 8, и проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250мм *30мм, 5 мкм); подвижная фаза: $[0,1\%\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{IPA}]$; В%: 35%-35%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Один из этих пиков концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм *4мм; подвижная фаза: $[\text{вода} (0,05\% \text{HCl})-\text{ACN}]$; В%: 49%-69%, 10 мин). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл), подщелачивали посредством насыщенного водного раствора Na_2CO_3 до тех пор, пока pH не становился равен 9, и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 5). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали, в результате чего получали энантиомер (22,78 мг, 35,14% выход, чистота 100%, СФХ: $R_t = 5,546$, ЭИ = 100,000%, $[\alpha]^{20,8}_{\text{D}} = -27,6$ (ДМСО, $c = 0,058$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 11,29 (ушир. s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,68 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Другой из этих пиков концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм *4мм;

подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 49%-69%, 10 мин). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл), подщелачивали посредством насыщенного водного раствора Na₂CO₃ до тех пор, пока pH не становился равен 9, и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 5). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали, в результате чего получали другой энантиомер (21,73 мг, СФХ: R_t = 5,863, ЭИ = 100,000%, [α]^{21,0}_D = + 21,9 (ДМСО, c = 0,064 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 11,29 (ушир. s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,94 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,86 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС *m/z* 420,2 [M+H]⁺.

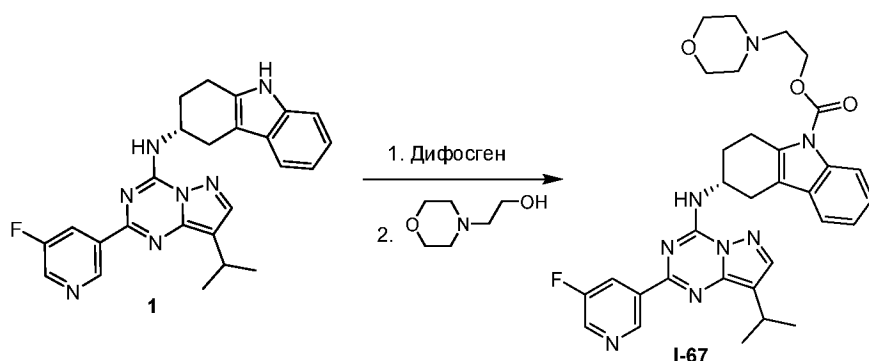
Пример 69

Синтез соединения I-67

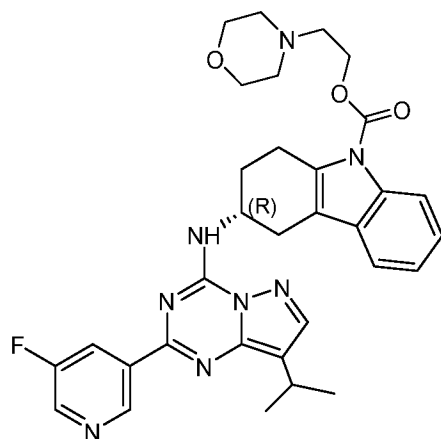


I-67

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-Морфолиноэтил-(3*R*)-3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а] [1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



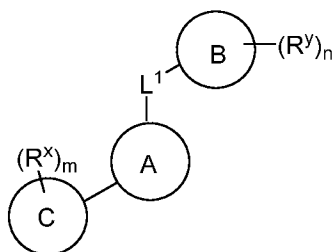
[00416] К раствору (3*R*)-*N*-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-амин (784,00 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли NaH (106,54 мг, 2,66 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем добавляли трихлорметилхлорформиат (1,05 г, 5,33 ммоль, 642,62 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли 2-морфолиноэтанол (465,86 мг, 3,55 ммоль, 435,39 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 0/1). Желаемую фракцию

концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 250*25мм *10мкм; подвижная фаза: [вода (0,04%NH₃·H₂O+10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 72%-100%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали 2-морфолиноэтил-(3*R*)-3-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидро карбазол-9-карбоксилат (29,21 мг, 48,06 мкмоль, выход 38,2%, чистота 98,5%, $[\alpha]^{19,6}_D = -10,0$ (MeOH, $c = 0,020$ г/100 мл), $[\alpha]^{20,2}_D = -9,1$ (ДМСО, $c = 0,022$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,63-8,47 (m, 2H), 8,22 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 4,90-4,88 (m, 1H), 4,66-4,52 (m, 2H), 3,72 (t, $J = 4,3$ Гц, 4H), 3,30 (d, $J = 6,7$ Гц, 4H), 3,01-2,82 (m, 3H), 2,63 (s, 4H), 2,42 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 599,4 [M+H]⁺.

[00417] Несмотря на то, что авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых использованы соединения и способы согласно настоящему изобретению. Следовательно, очевидно, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые приведены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

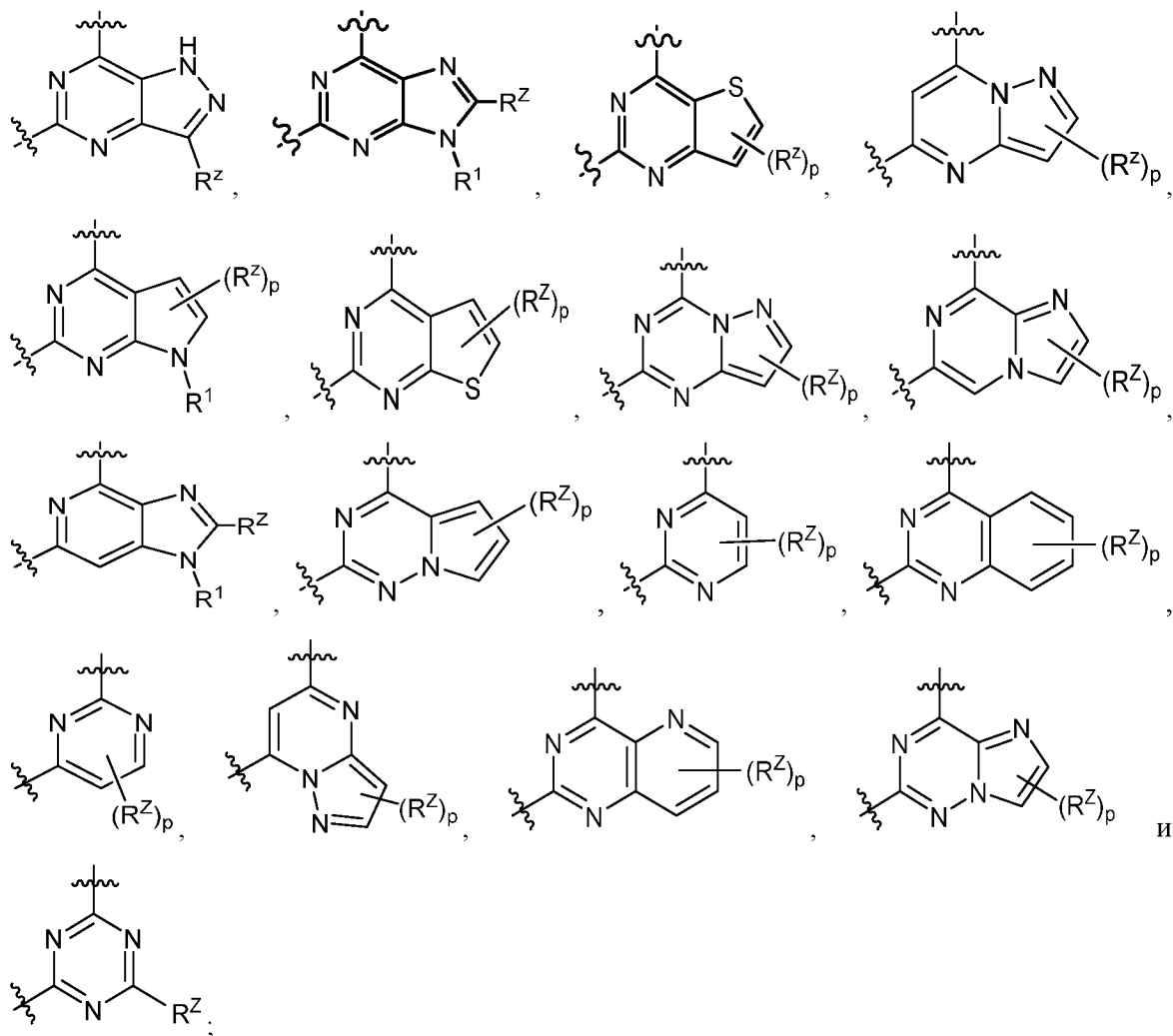
1. Соединение формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A выбрано из:



и

каждый p независимо равен 0, 1 или 2 в зависимости от валентности;

каждый R^1 независимо выбран из R , $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или два R при одном и том же атоме азота объединены с находящимися между ними атомами с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома в дополнение к указанному атому азота, независимо выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый из R^x , R^y и R^z независимо выбран из R , галогена, циано, нитро, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$, или

два R^z при соседних атомах углерода объединены с находящимися между ними атомами с образованием 3-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$; или

два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$;

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5;

кольцо B отсутствует или представляет собой 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо; фенил, 7-10-членное бициклическое частично

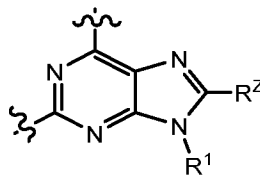
ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 12-15-членное частично ненасыщенное или ароматическое трициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо С представляет собой фенил, 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

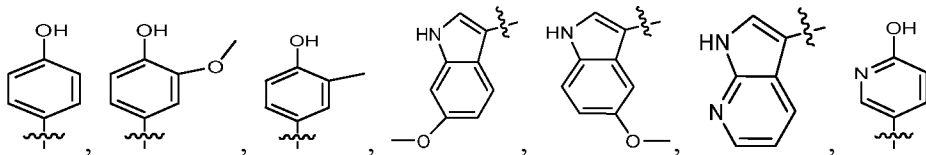
L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L^1 необязательно замещена посредством $-C_2H_4-$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-S-$;

и

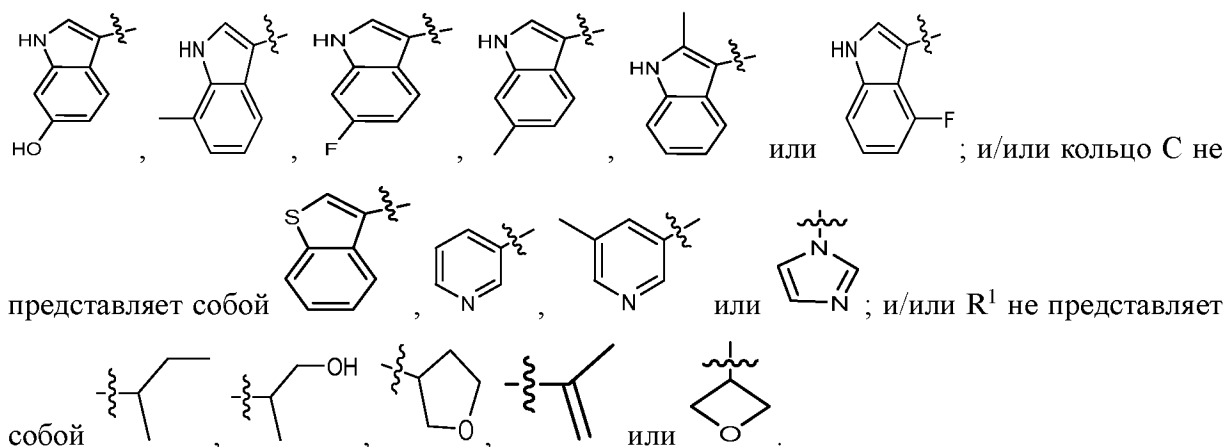
$-C_2H_4-$ представляет собой 3-8-членное двухвалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бивалентное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое бициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;



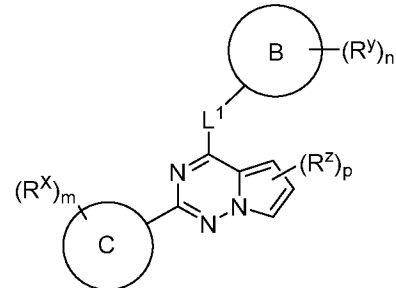
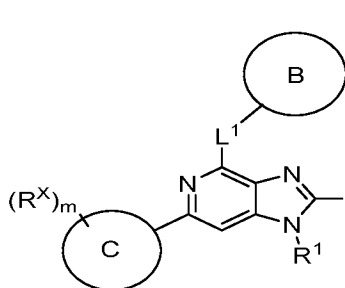
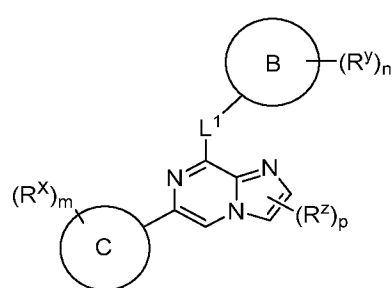
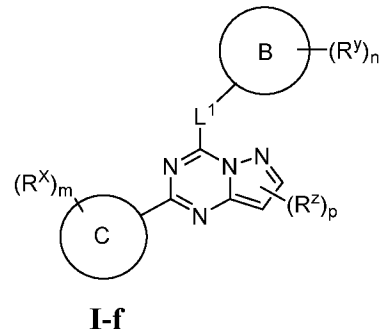
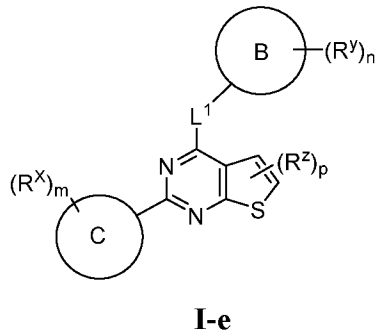
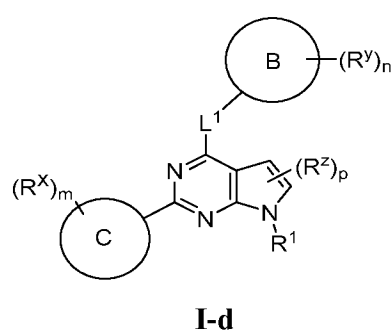
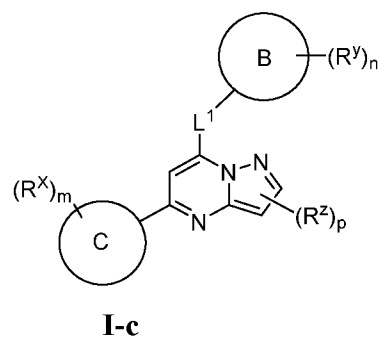
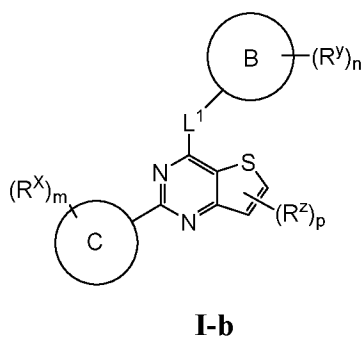
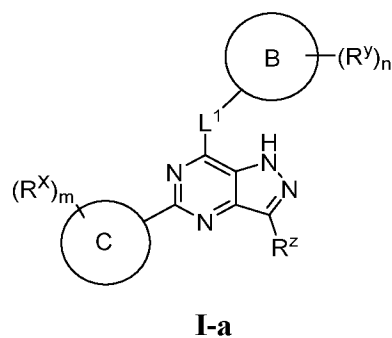
при условии, что когда кольцо А представляет собой

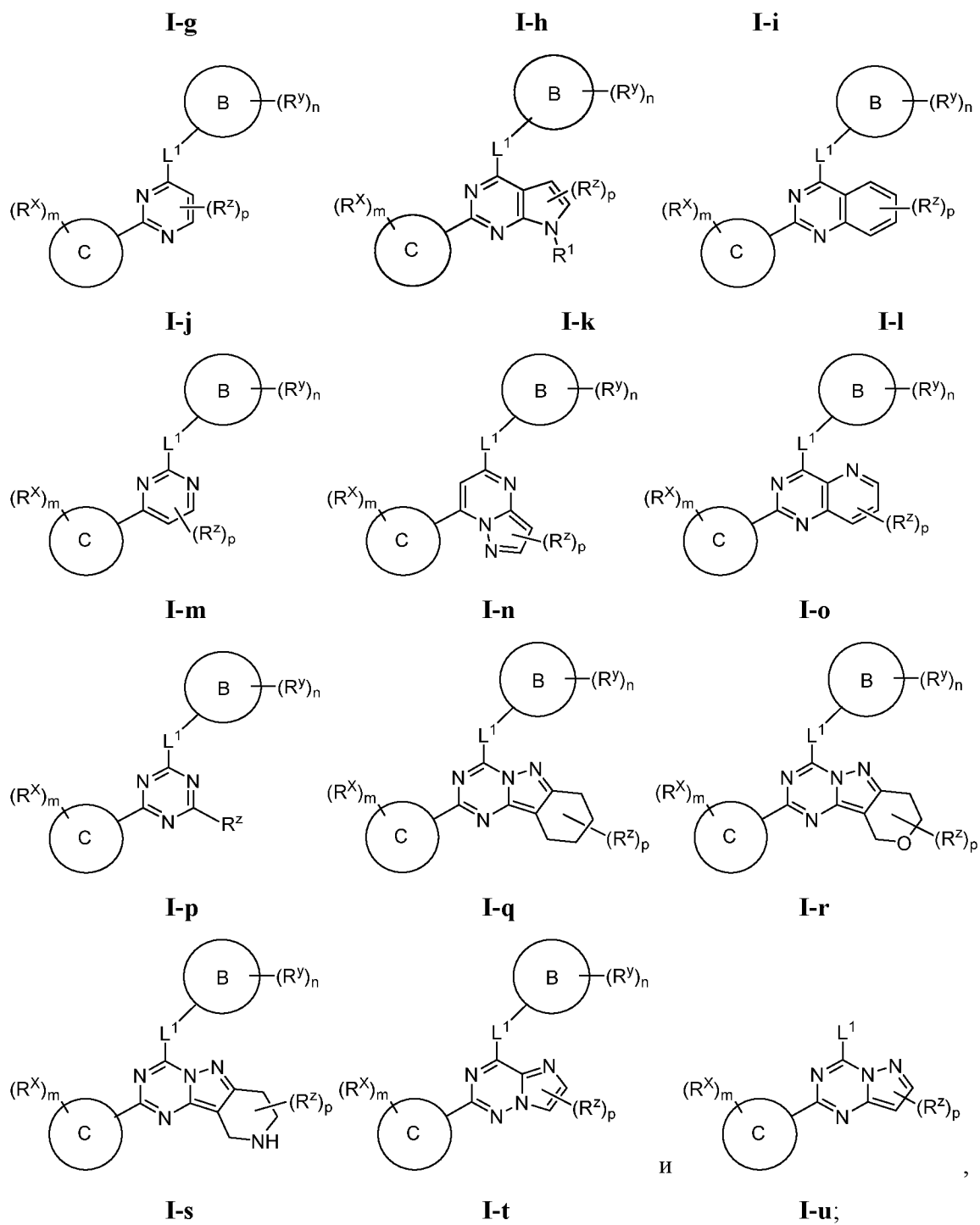


представляет собой



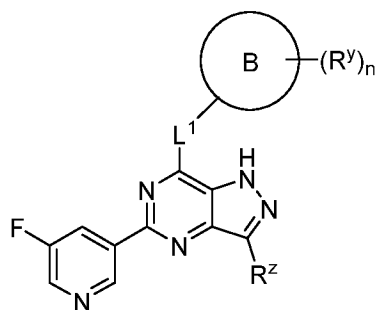
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, **I-j**, **I-k**, **I-l**, **I-m**, **I-n**, **I-o**, **I-p**, **I-q**, **I-r**, **I-s**, **I-t** и **I-u**:



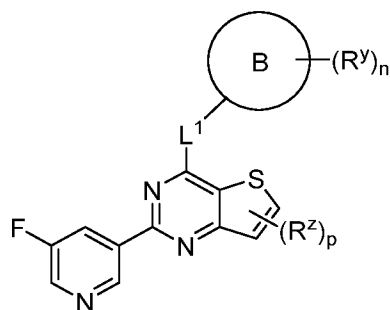


или их фармацевтически приемлемых солей.

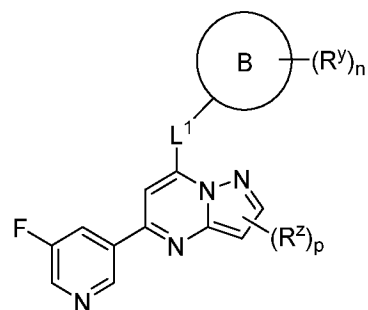
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, **II-j**, **II-k**, **II-l**, **II-m**, **II-n**, **II-o**, **II-p**, **II-q**, **II-r**, **II-s**, **II-t** и **II-u**:



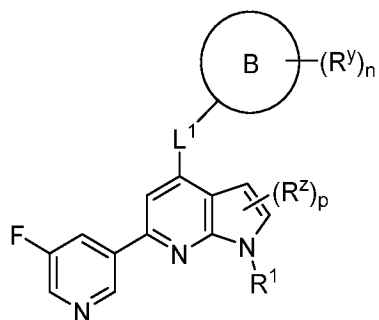
II-a



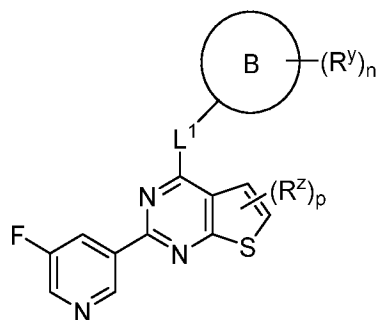
II-b



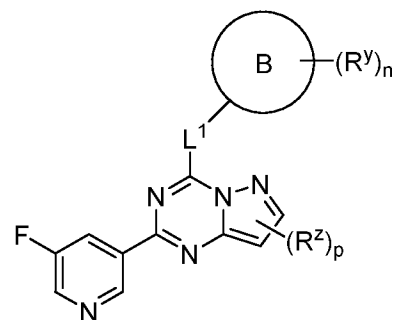
II-c



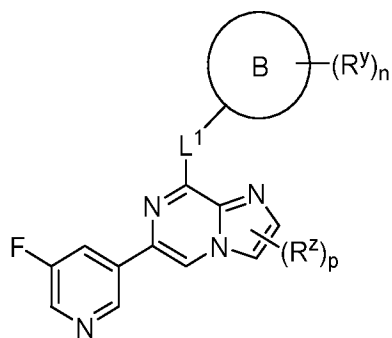
II-d



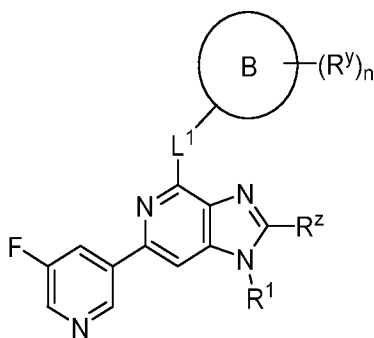
II-e



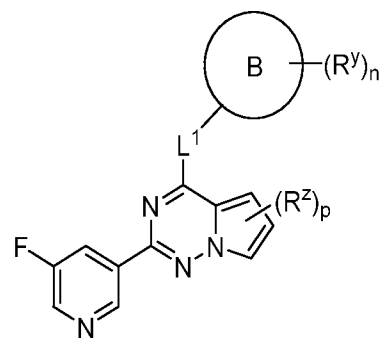
II-f



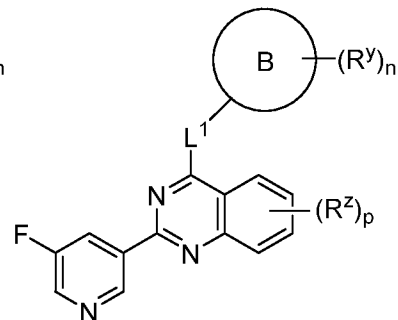
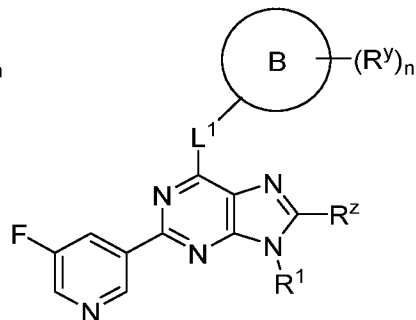
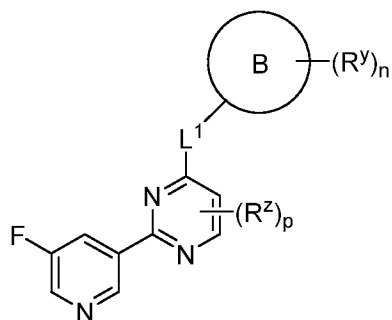
II-g

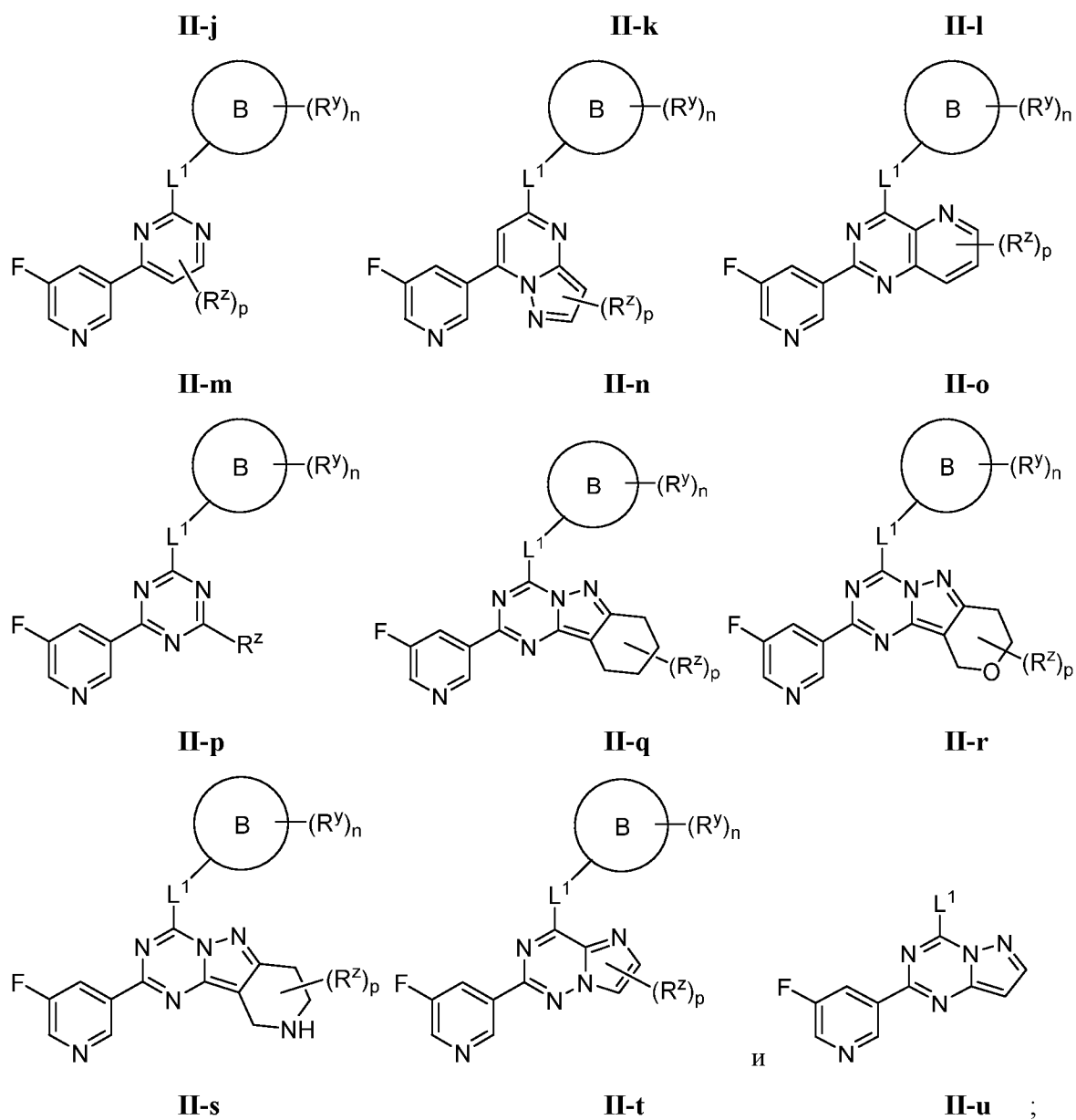


II-h



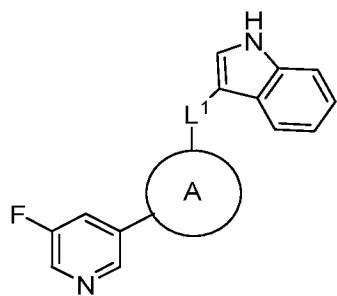
II-i



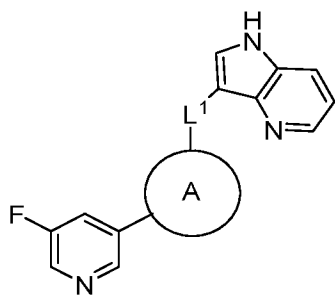


или их фармацевтически приемлемых солей.

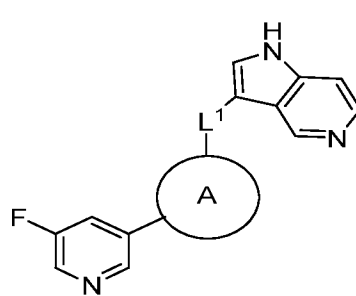
4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i**, **III-j**, **III-k**, **III-l**, **III-m**, **III-n**, **III-o**, **III-p**, **III-q**, **III-r**, **III-s**, **III-t**, **III-u**, **III-v**, **III-w**, **III-x**, **III-y**, **III-z**, **III-aa**, **III-bb**, **III-cc**, **III-dd**, **III-ee**, **III-ff**, **III-gg**, **III-hh**, **III-ii**, **III-jj** и **III-kk**:



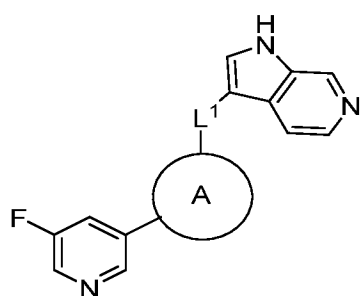
III-a



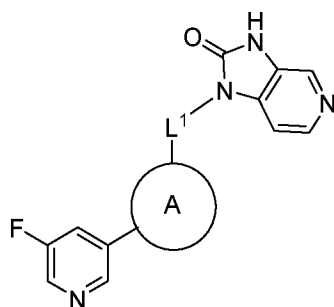
III-b



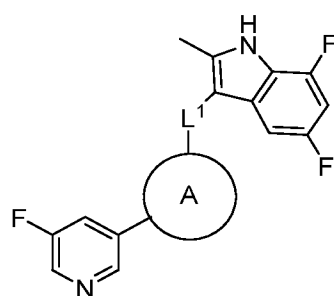
III-c



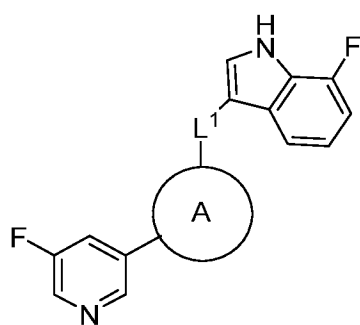
III-d



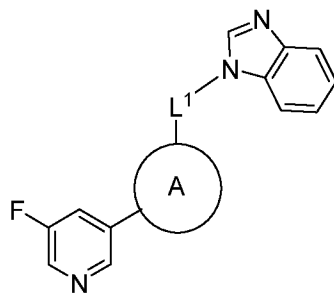
III-e



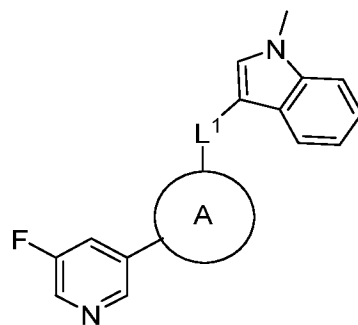
III-f



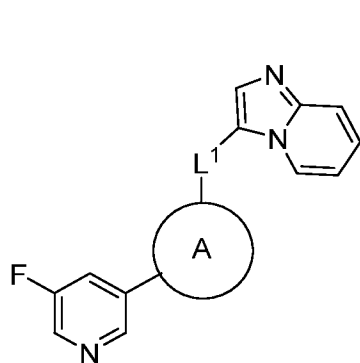
III-g



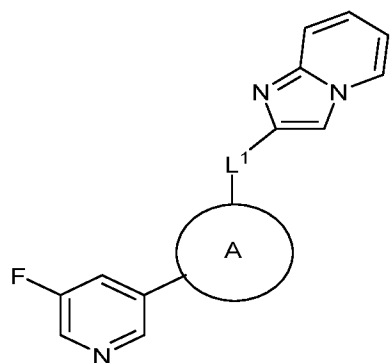
III-h



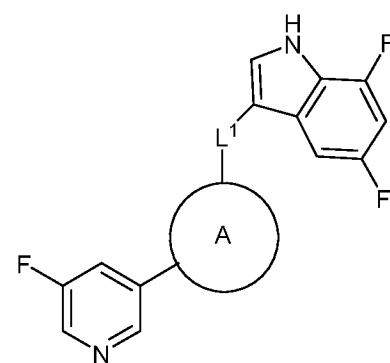
III-i



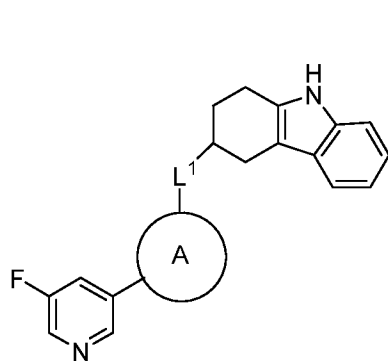
III-j



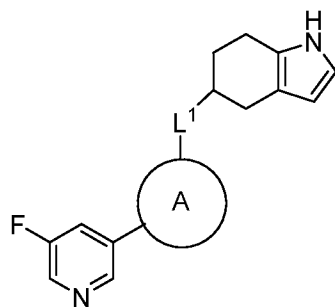
III-k



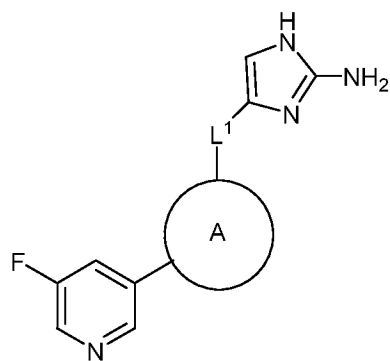
III-l



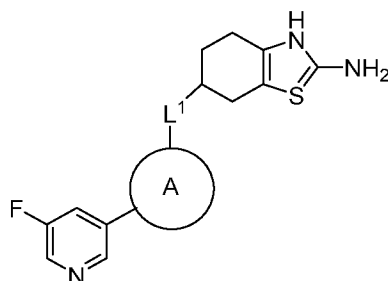
III-m



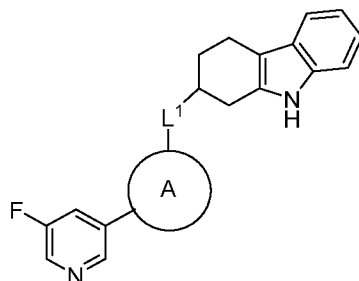
III-n



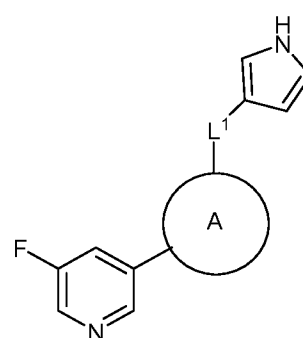
III-o



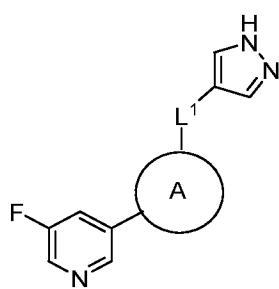
III-p



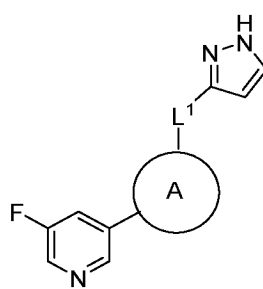
III-q



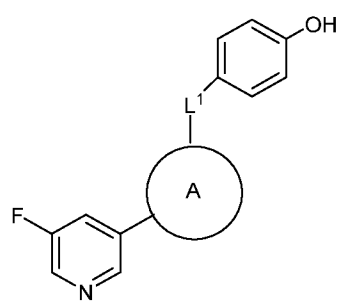
III-r



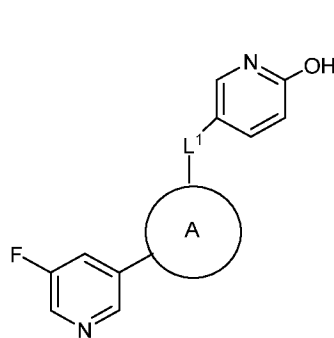
III-s



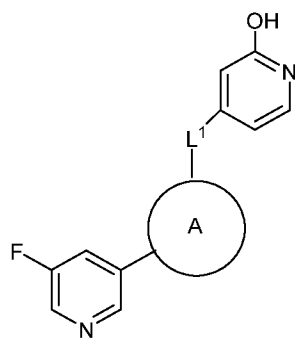
III-t



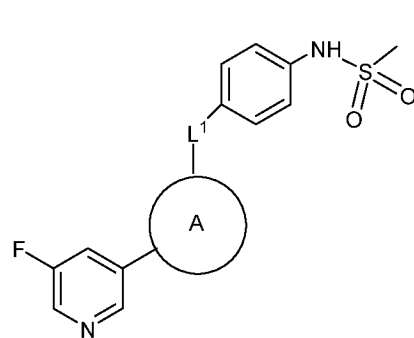
III-u



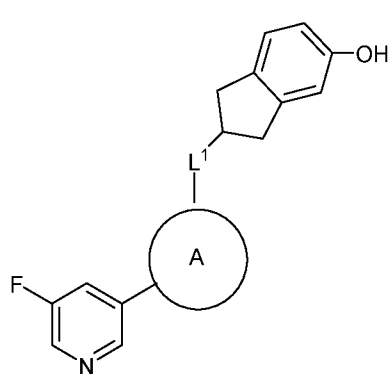
III-v



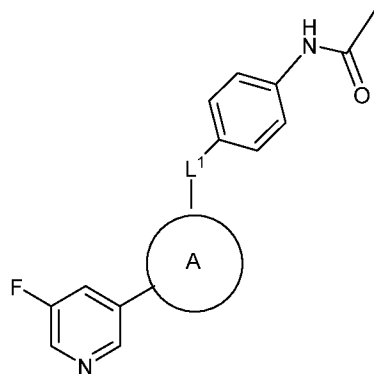
III-w



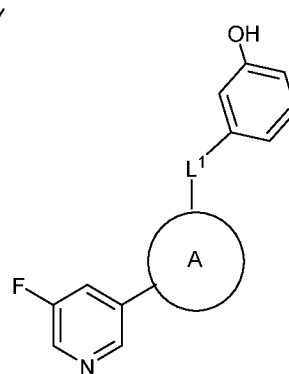
III-x



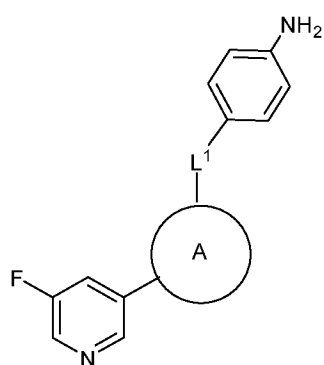
III-y



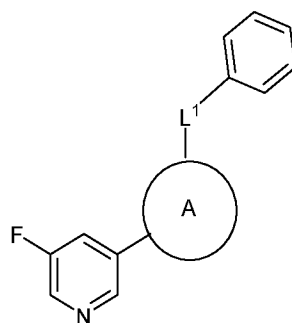
III-z



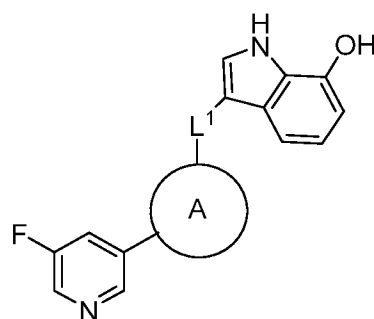
III-aa



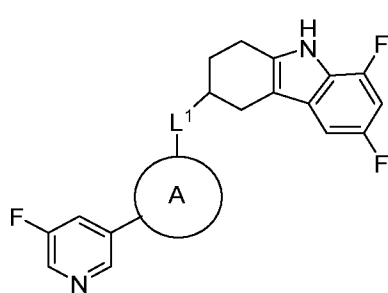
III-bb



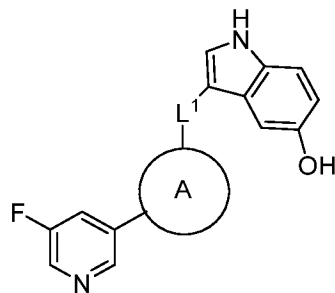
III-cc



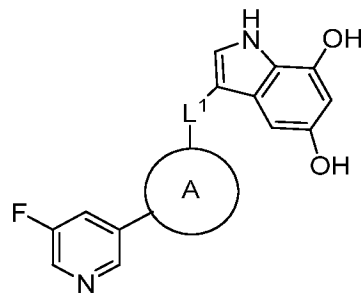
III-dd



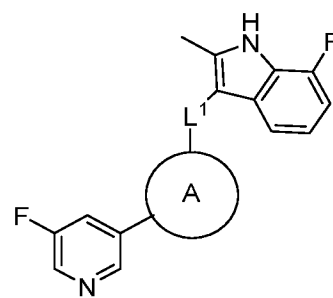
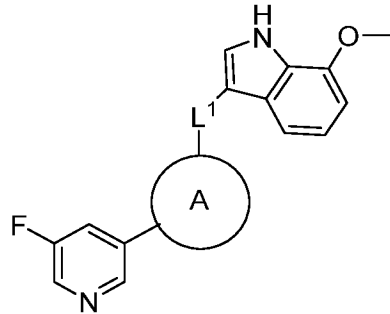
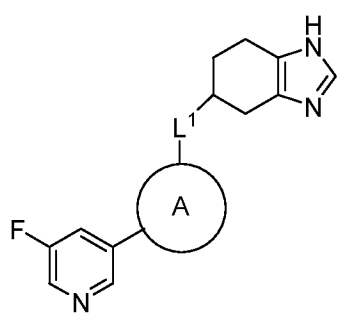
III-ee



III-ff



III-gg

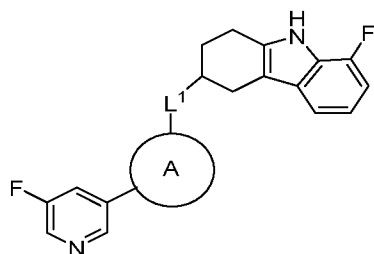


III-hh

III-ii

III-jj

и

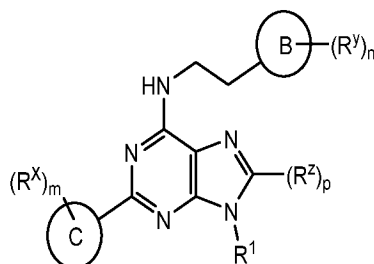


III-kk

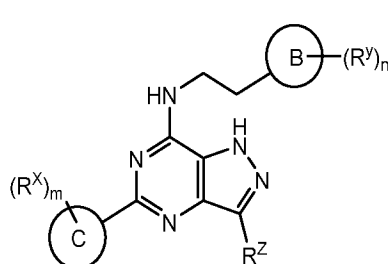
;

или их фармацевтически приемлемых солей.

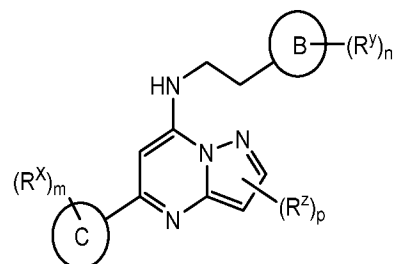
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-j, IV-k, IV-l, IV-m, IV-n, IV-o, IV-p и IV-q:



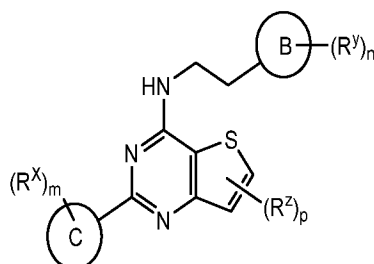
IV-a



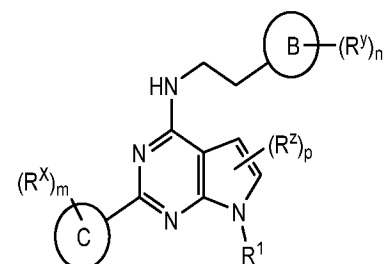
IV-b



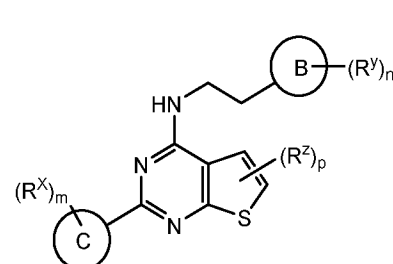
IV-c



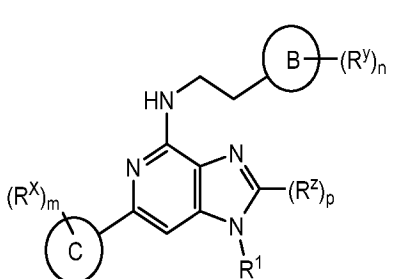
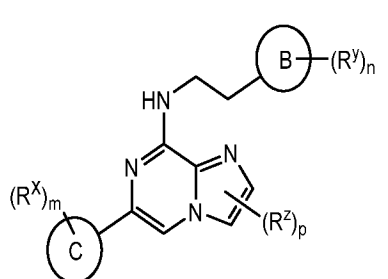
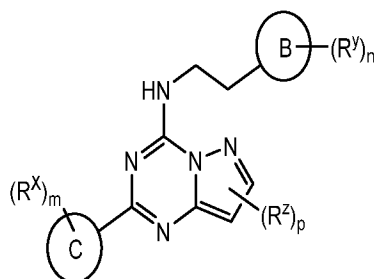
IV-d

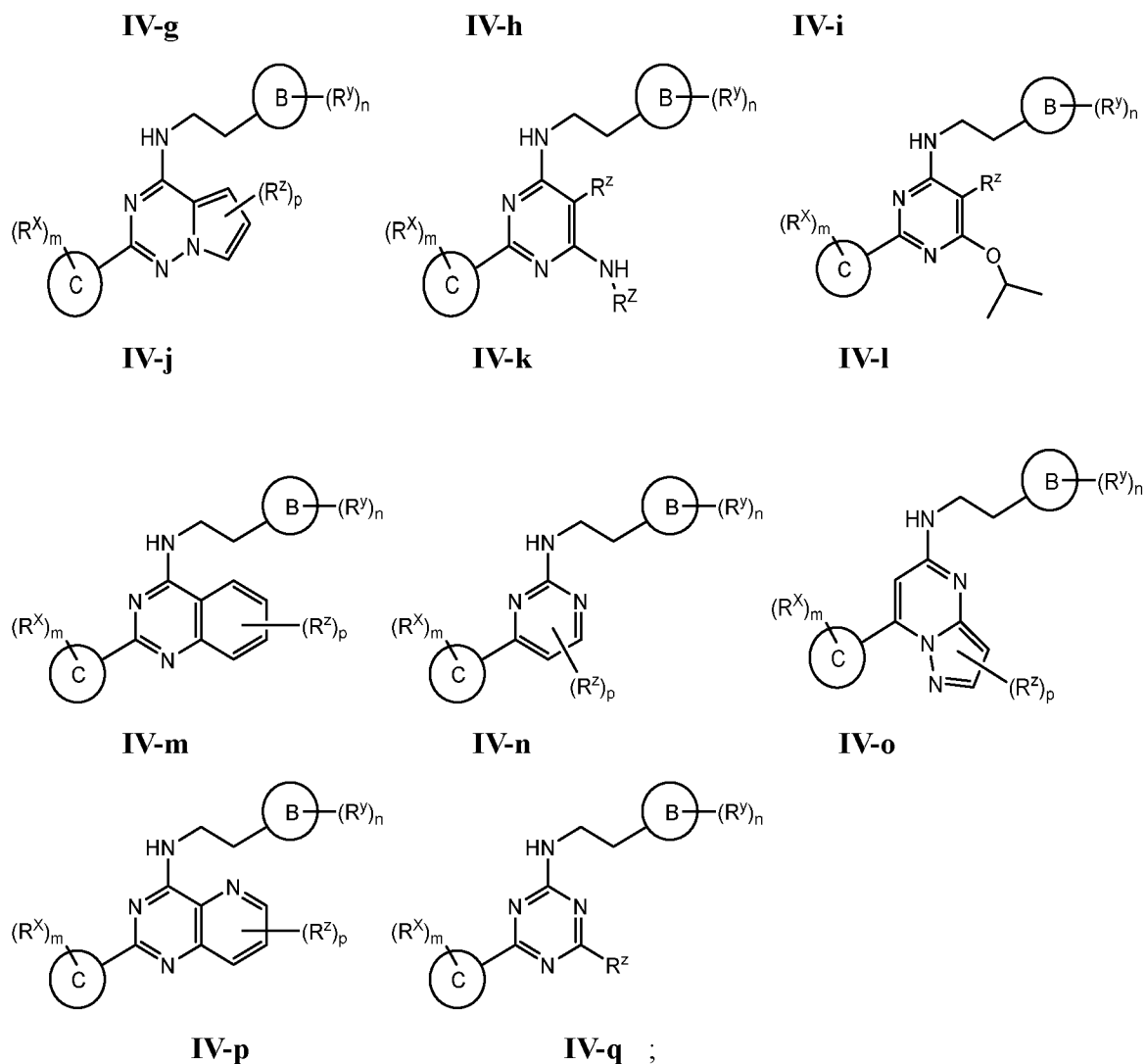


IV-e



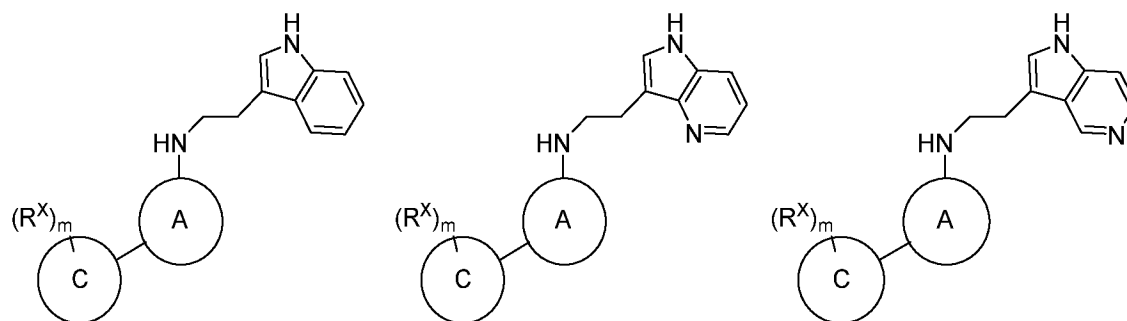
IV-f

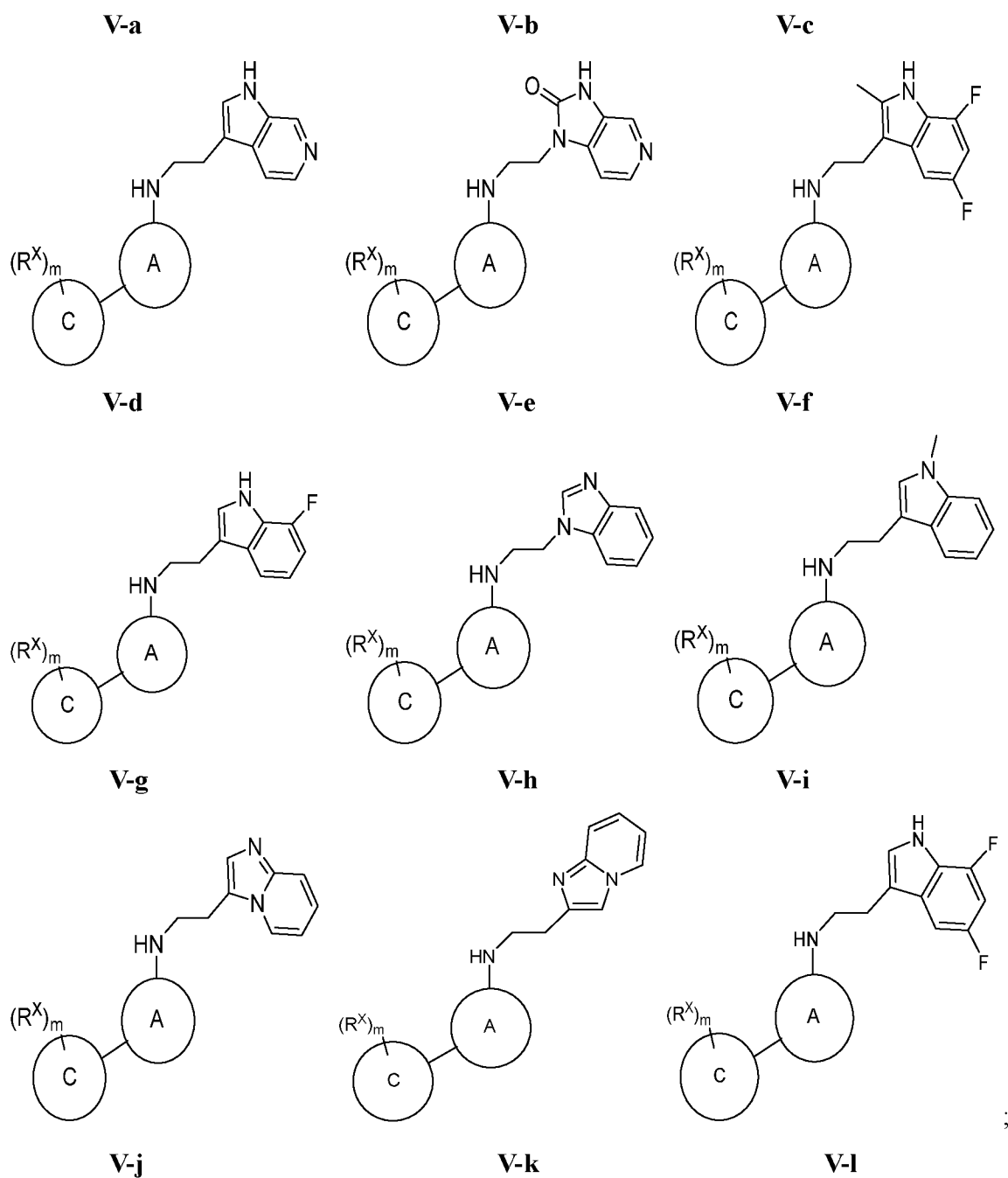




или их фармацевтически приемлемых солей.

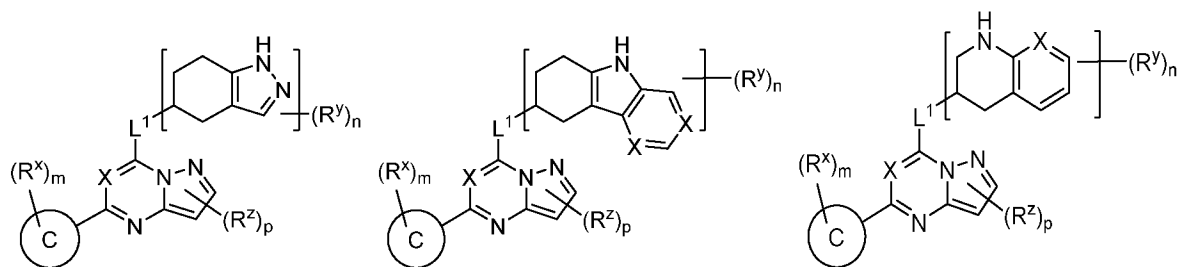
6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k и V-l:





или их фармацевтически приемлемых солей.

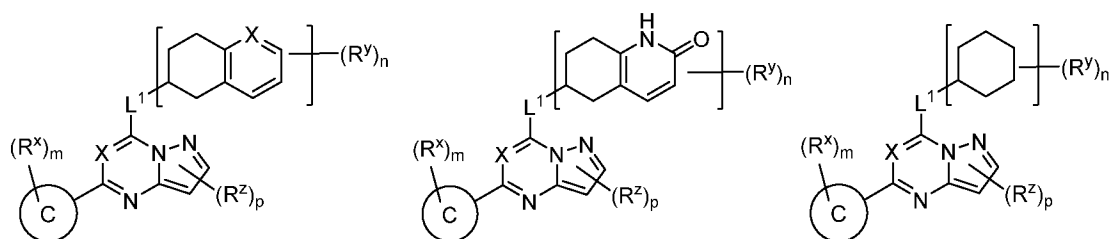
7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **VI-a**, **VI-b**, **VI-c**, **VI-d**, **VI-e**, **VI-f**, **VI-g**, **VI-h**, **VI-i**, **VI-j** и **VI-k**:



VI-a

VI-b

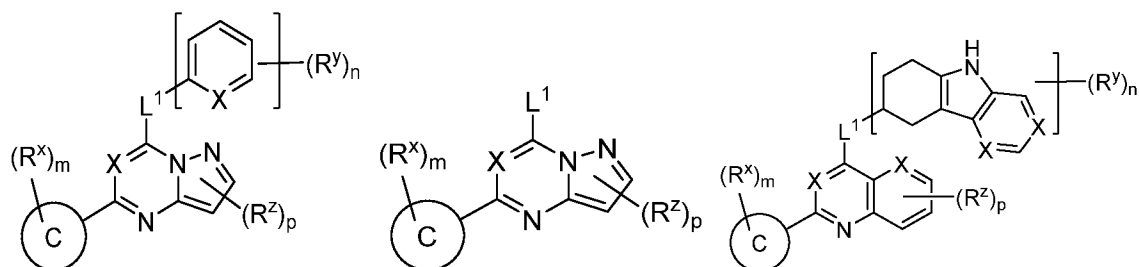
VI-c



VI-d

VI-e

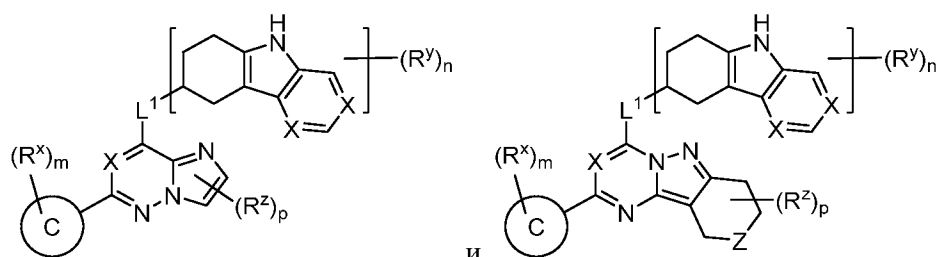
VI-f



VI-g

VI-h

VI-i

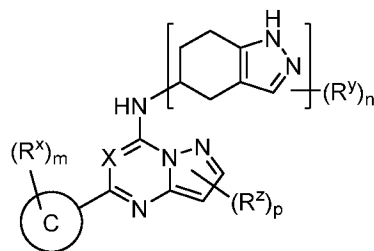


VI-j

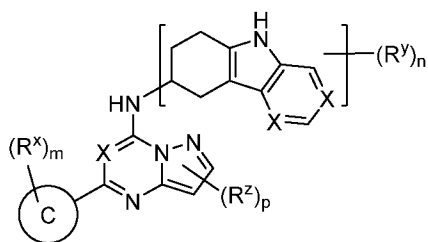
VI-k

или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O.

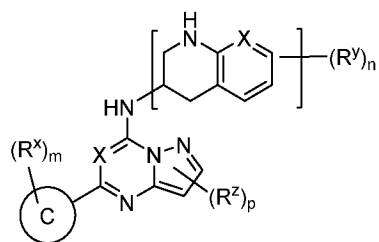
8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **VII-a**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, **VII-e**, **VII-f**, **VII-g**, **VII-h**, **VII-i** и **VII-j**:



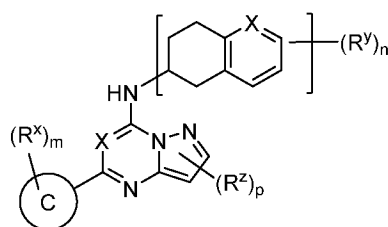
VII-a



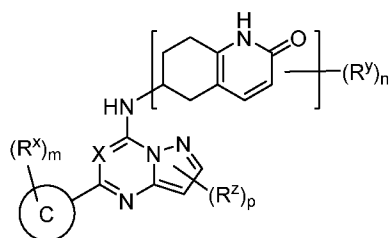
VII-b



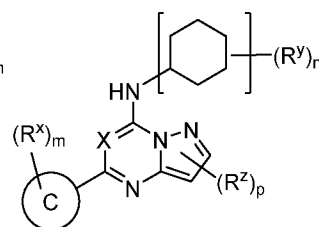
VII-c



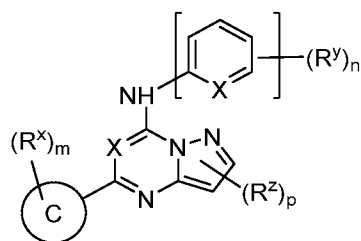
VII-d



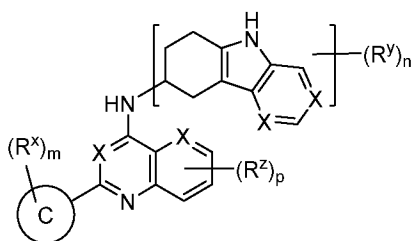
VII-e



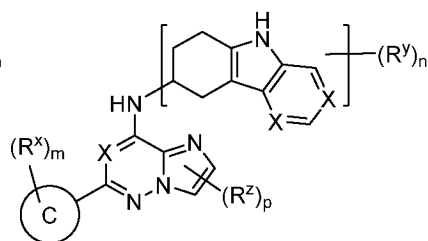
VII-f



VII-g

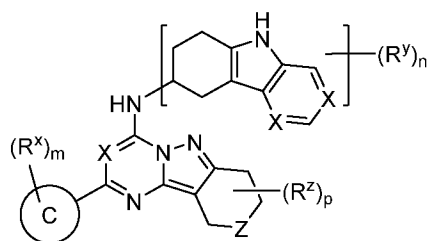


VII-h



VII-i

и

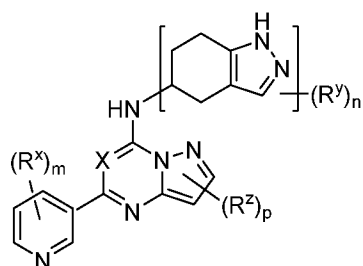


VII-j

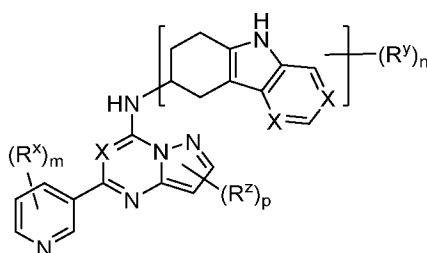
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z

представляет собой CH₂, NH или O.

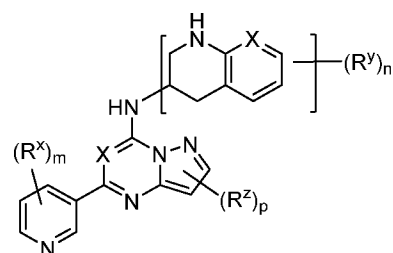
9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **VIII-a**, **VIII-b**, **VIII-c**, **VIII-d**, **VIII-e**, **VIII-f**, **VIII-g**, **VIII-h**, **VIII-i**, **VIII-j**, **VIII-k**, **VIII-l**, **VIII-m**, **VIII-n**, **VIII-o**, **VIII-p**, **VIII-q** и **VIII-r**:



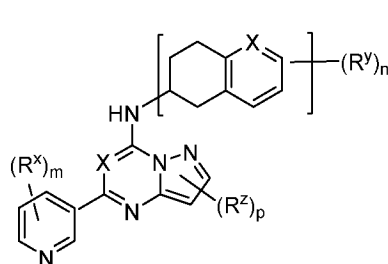
VIII-a



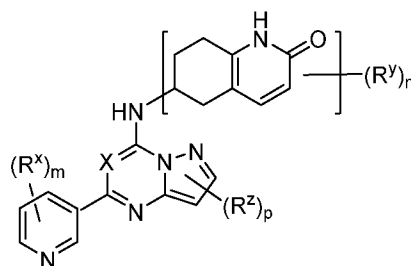
VIII-b



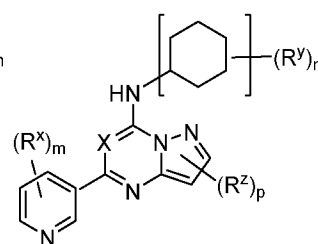
VIII-c



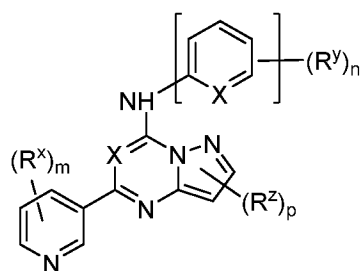
VIII-d



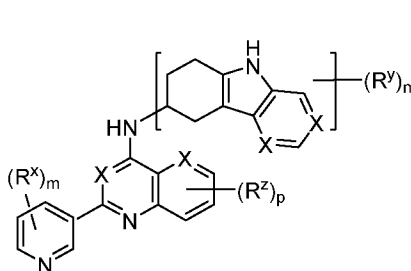
VIII-e



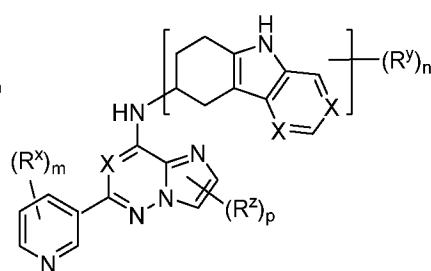
VIII-f



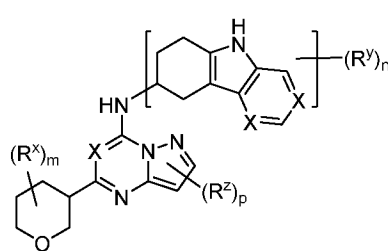
VIII-g



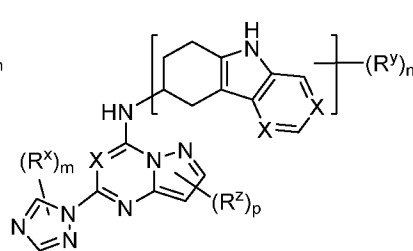
VIII-h



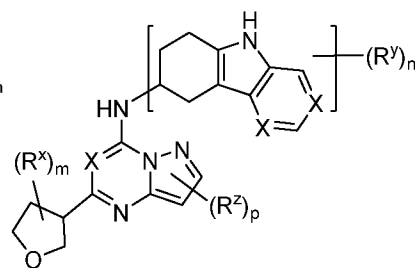
VIII-i



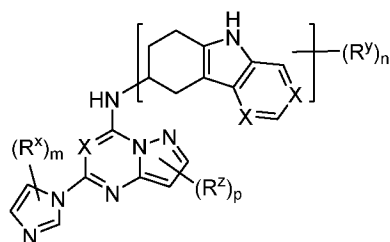
VIII-j



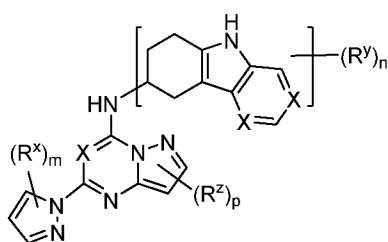
VIII-k



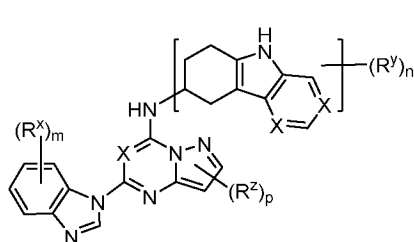
VIII-l



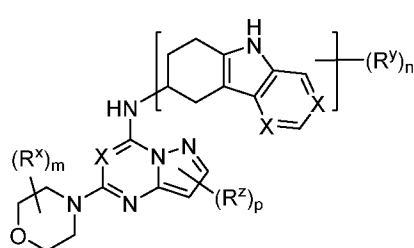
VIII-m



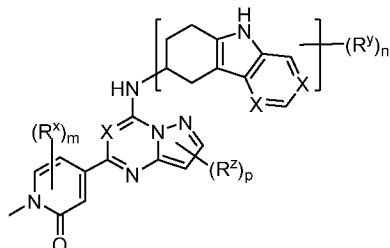
VIII-n



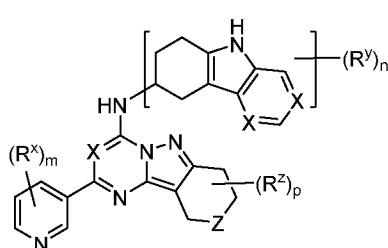
VIII-o



VIII-p



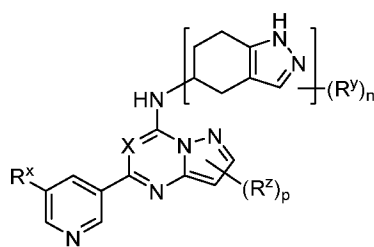
VIII-q



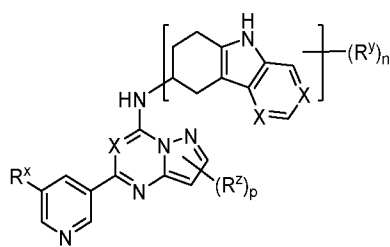
VIII-r

или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O.

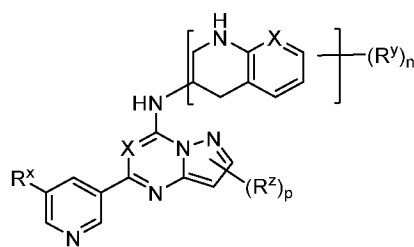
10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **IX-a**, **IX-b**, **IX-c**, **IX-d**, **IX-e**, **IX-f**, **IX-g**, **IX-h**, **IX-i**, **IX-j**, **IX-k**, **IX-l**, **IX-m**, **IX-n**, **IX-o**, **IX-p**, **IX-q**, **IX-r**, **IX-s** и **IX-t**:



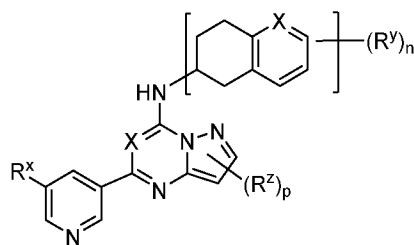
IX-a



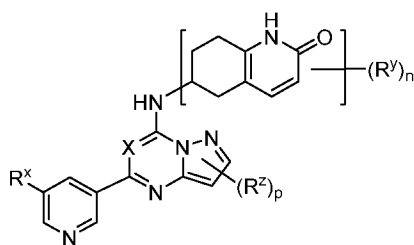
IX-b



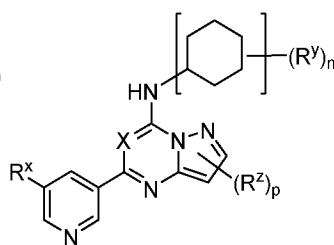
IX-c



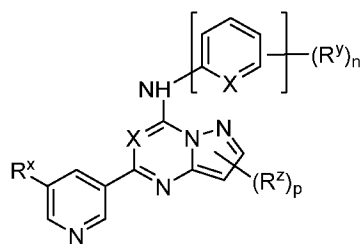
IX-d



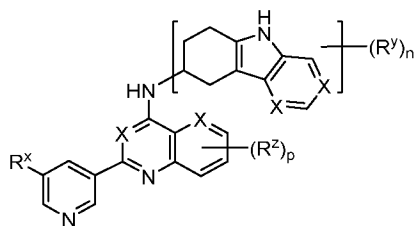
IX-e



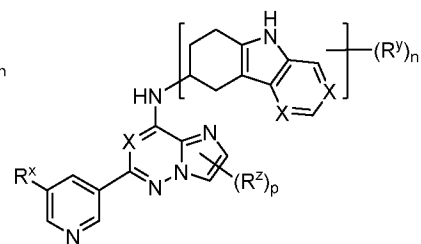
IX-f



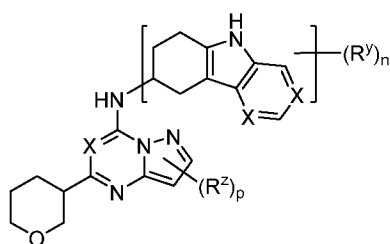
IX-g



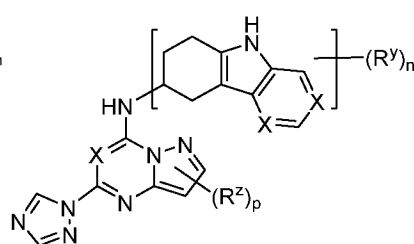
IX-h



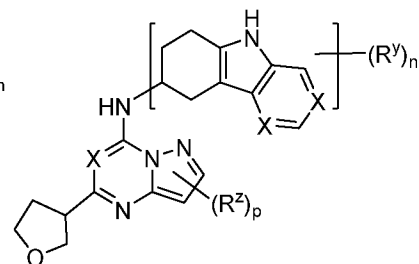
IX-i



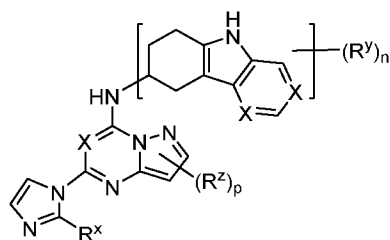
IX-j



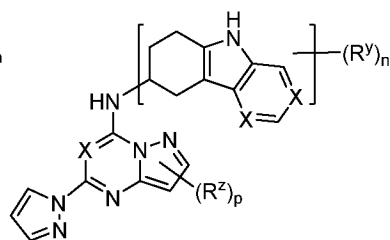
IX-k



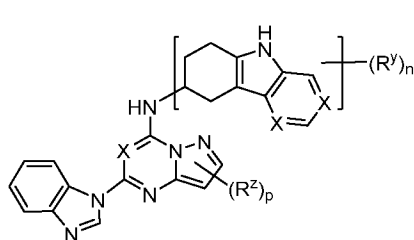
IX-l



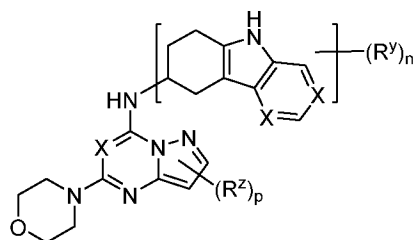
IX-m



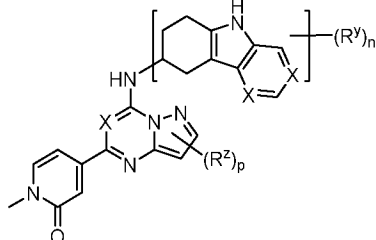
IX-n



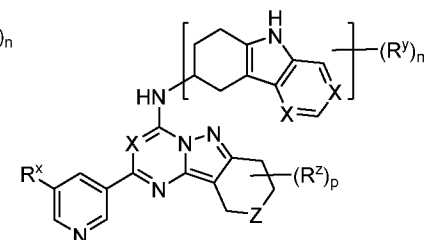
IX-o



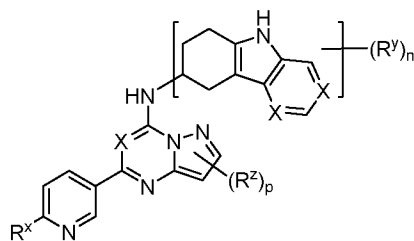
IX-p



IX-q

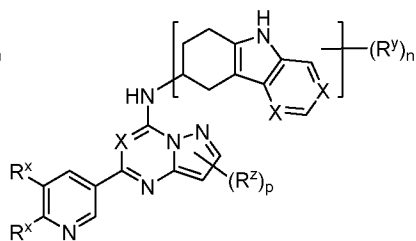


IX-r



IX-s

и



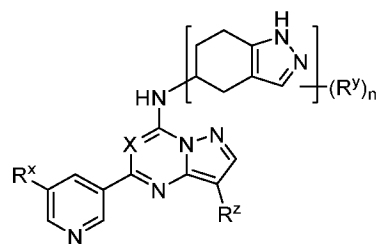
IX-t

;

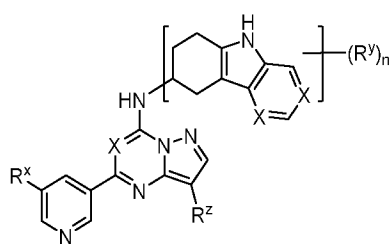
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z

представляет собой CH₂, NH или O.

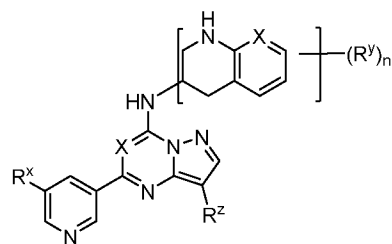
11. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f**, **X-g**, **X-h**, **X-i**, **X-j**, **X-k**, **X-l**, **X-m**, **X-n**, **X-o**, **X-p**, **X-q**, **X-r**, **X-s**, **X-t** и **X-u**:



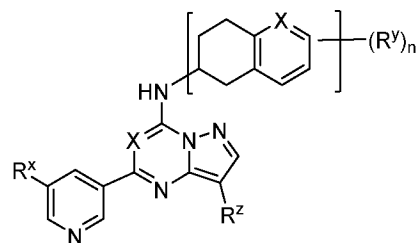
X-a



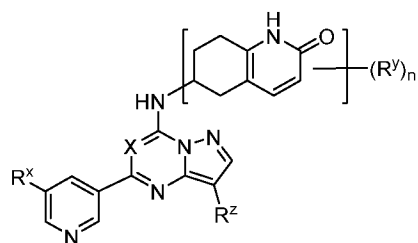
X-b



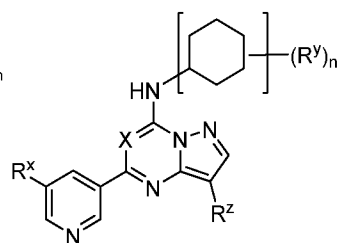
X-c



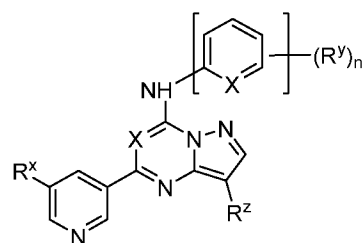
X-d



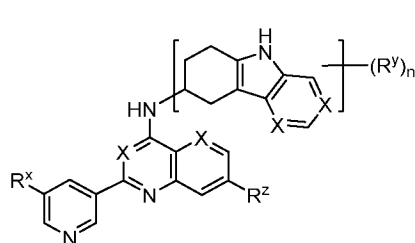
X-e



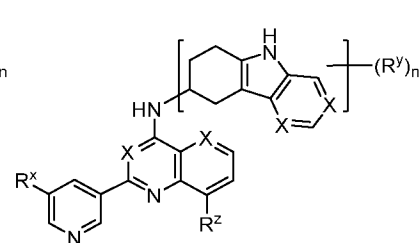
X-f



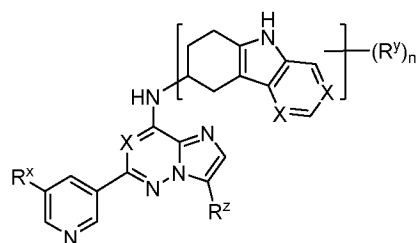
X-g



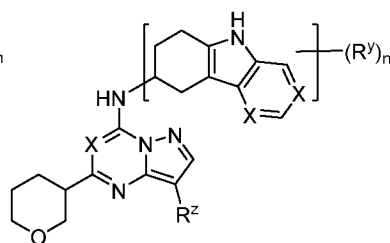
X-h



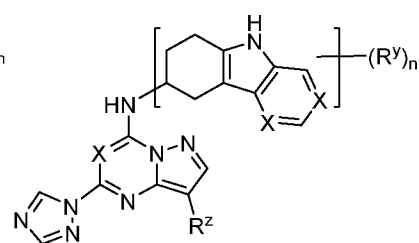
X-i



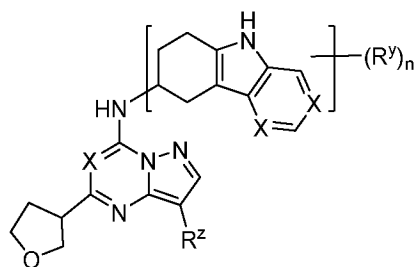
X-j



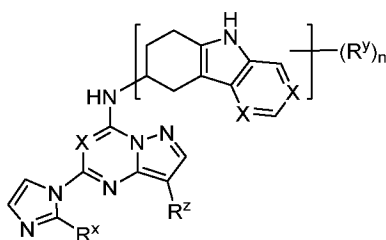
X-k



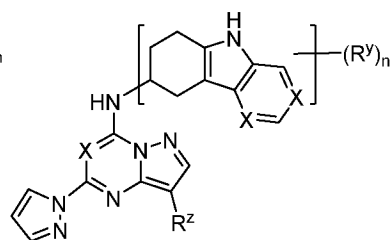
X-l



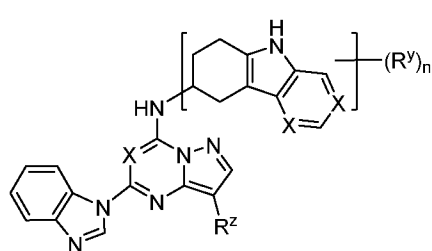
X-m



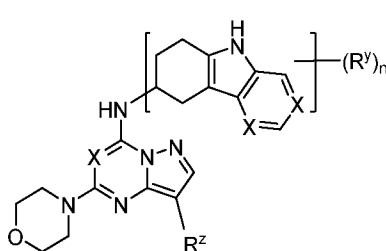
X-n



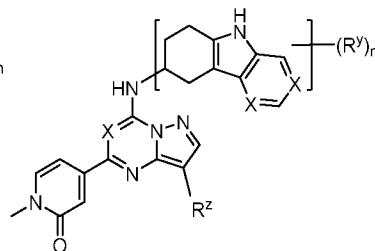
X-o



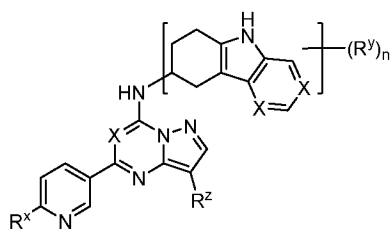
X-p



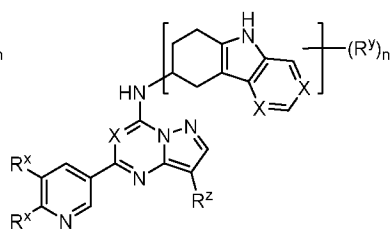
X-q



X-r

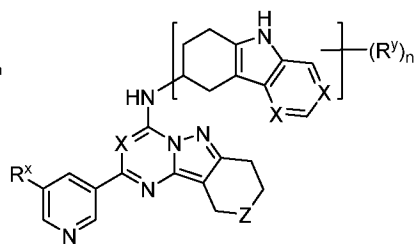


X-s



X-t

и

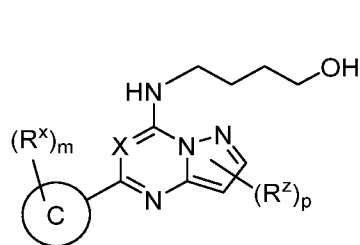


X-u

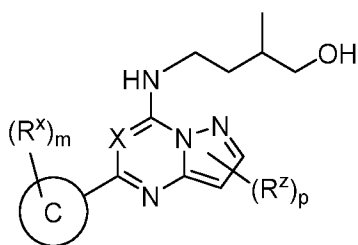
;

или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH, и Z представляет собой CH₂, NH или O.

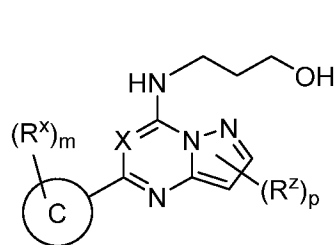
12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из любого из соединений формул **XI-a**, **XI-b**, **XI-c** и **XI-d**:



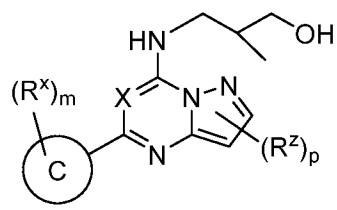
XI-a



XI-b



XI-c и



XI-d

или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединений, представленных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей.
14. Композиция, содержащая соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.
15. Способ ингибирования арил-гидрокарбонового рецептора (AHR) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.
16. Способ ингибирования AHR в биологическом образце, включающий приведение биологического образца в контакт с соединением по п. 1 или его фармацевтически приемлемой солью.
17. Способ лечения AHR-опосредованного нарушения у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное AHR-опосредованное нарушение представляет собой рак.
19. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное AHR-опосредованное нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

20. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в составе фармацевтически приемлемой композиции.

21. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

22. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне 0,01-100 мг/кг массы тела пациента.