

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192197** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.11.24

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.02.06

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО[2,1-f][1,2,4]ТРИАЗИН-4-АМИНА В КАЧЕСТВЕ
АГОНИСТОВ TLR7**

(31) PCT/CN2019/074732; PCT/
CN2019/098757; PCT/CN2020/073673

(32) 2019.02.07; 2019.07.31; 2020.01.22

(33) CN

(86) PCT/CN2020/074437

(87) WO 2020/160711 2020.08.13

(71) Заявитель:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (KY)

(72) Изобретатель:
Чжан Голян, Мяо Цзяньчжуан, Чжоу
Чаню, Чэнь Ган, Ли Цзин (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) В данном документе раскрыто производное имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, применимое в качестве агониста TLR7, и содержащая его фармацевтическая композиция. Также в данном документе раскрыт способ лечения рака с применением производного имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста TLR7.

202192197
A1

202192197

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО[2,1-F][1,2,4]ТРИАЗИН-4-АМИНА
В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ TLR7

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В данном документе раскрыто производное имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, применимое в качестве агониста TLR7, и содержащая его фармацевтическая композиция. Также в данном документе раскрыт способ лечения рака с применением производного имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста TLR7.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Toll-подобные рецепторы (TLRs) относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов (PRRs), играющих критическую роль в раннем врожденном иммунном ответе за счет восприятия высоко консервативных молекулярных паттернов различных патогенов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, PAMP), а также эндогенных молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями, DAMP) (Barton, G. M. and R. Medzhitov (2002). "Toll-like receptors and their ligands." *Curr Top Microbiol Immunol* 270: 81-92.)

Десять различных TLR идентифицированы у человека. Среди них TLR7, TLR8 и TLR9, относящиеся к одному подсемейству TLR на основании их геномных структур, схожести последовательностей и эндосомальной локализации. Они имеют ограниченный паттерн экспрессии, ограничены конкретными типами иммунных клеток. TLR7 экспрессируется в В-клетках и плазматоидных дендритных клетках (ПДК); TLR8 экспрессируется в моноцитах и миелоидных дендритных клетках (МДК) (Iwasaki, A. and R. Medzhitov (2004). "Toll-like receptor control of the adaptive immune responses." *Nat Immunol* 5(10): 987-995.)

Кроме того, показана активация TLR7 и/или 8 одноцепочечной РНК природного лиганда, имидазохинолонами (или 'имихимо-подобные' лиганды) и аналогами гуанозина с различной специфичностью. Активация TLR7 и/или TLR8 вызывает созревание дендритных клеток (ДК) и секрецию провоспалительных цитокинов (van Duin, D., et al. (2006). "Triggering TLR signaling in vaccination." *Trends Immunol* 27(1): 49-55.). ЦТЛ (цитотоксические Т-лимфоциты) и ЕК-клетки (клетки естественные киллеры) в дальнейшем активируются и пролиферируют в результате стимуляции ДК за счет цитокинов и антиген-презентации. Таким образом, свойства агонистов TLR лежат в основе

эффективной стратегии для стимуляции противоопухолевого иммунитета (Adams, S. (2009). "Toll-like receptor agonists in cancer therapy." *Immunotherapy* 1(6): 949-964.).

Имихимод (агонист TLR7) успешно применяют для лечения многих первичных кожных опухолей и кожных метастаз в качестве единственного противоопухолевого агента с иммуностимулирующей способностью (Stary, G., et al. (2007). "Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells." *J Exp Med* 204(6): 1441-1451., Aranda, F., et al. (2014). "Trial Watch: Toll-like receptor agonists in oncological indications." *Oncoimmunology* 3: e29179.).

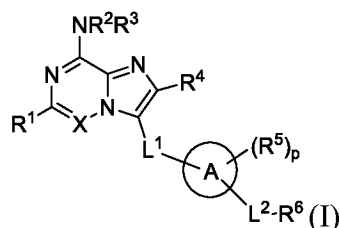
В WO2016023511 раскрыты соединения пирролопиримидина в качестве агониста TLR7 для лечения противовирусными лекарственными средствами.

В настоящее время большие усилия направлены на доклинические и клинические исследования агонистов TLR для противоопухолевой терапии. Таким образом, существует необходимость разработки более сильных агонистов TLR для лечения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Неожиданно авторы изобретения обнаружили, что производные имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, раскрытые в данном документе, демонстрируют более сильную агонистическую активность в отношении TLR7, в частности в случае, когда кольцо А в Формуле (I) дополнительно непосредственно замещено гетероциклическим кольцом. Авторы изобретения также обнаружили, что разветвление алкильной группы в положении 2 производных имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина неожиданно улучшает агонистическую активность в отношении TLR7.

В первом аспекте в данном документе раскрыто соединение Формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, где

X представляет собой N или CR⁷;

где R⁷ представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил;

L¹ представляет собой -(CR^aR^b)_m-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^a-, -C(O)NR^a-, -NR^aC(O)-, -NR^aC(O)O-, -NR^aC(O)NR^b-, -SO₂NR^a-, -NR^aSO₂-, -NR^aS(O)₂NR^b-, -NR^aS(O)NR^b-, -C(O)NR^aSO₂-, -C(O)NR^aSO- или -C(=NR^a)NR^b-,

где m представляет собой число от 1 до 8, и одна или две группы CR^aR^b в

$-(CR^aR^b)_m$ - незамещены или замещены одной или более группами, выбранными из O, S, SO, SO₂, C(O) и NR^a;

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил, гетероарил или -OR^c;

где R^c представляет собой водород, алкил, алкокси-алкил-, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

R¹ представляет собой -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -COR^{1a}, -SO₂R^{1a}, -C(=O)OR^{1a}, -C(=O)NR^{1a}R^{1b}, -C(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -N(R^{1a})C(=O)R^{1b}, -N(R^{1a})C(=O)OR^{1b}, -N(R^{1a})C(O)NR^{1b}R^{1c}, -N(R^{1a})S(O)NR^{1b}R^{1c}, -N(R^{1a})S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}SO₂R^{1b}, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями R^{1d};

R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₈-алкила, необязательно замещенного R^{1e}, циклоалкила, необязательно замещенного R^{1e}, гетероциклила, необязательно замещенного R^{1e}, арила, необязательно замещенного R^{1e}, гетероарила, необязательно замещенного R^{1e}, CH₃-(OCH₂CH₂)_n- (где n представляет собой число от 3 до 10) или -OR^{1f};

где R^{1e} представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксид, амино (-NH₂), алкиламино, диалкиламино или -C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный галогеном;

где R^{1f} представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен -C₁₋₄-алкилом или галогеном;

R^{1d} в каждом случае независимо представляет собой водород, оксо, -CN, -NO₂, амино (-NH₂), алкиламино, диалкиламино, галоген, галоалкил, алкил, галоалкокси, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R² и R³ в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из оксо, -CN, -NO₂, амино (-NH₂), алкиламино, диалкиламино, галогена,

гидрокси, галоалкила, алкила, галоалкокси, алкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, $-NO_2$, $-OR^{4a}$, $-SR^{4a}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-COR^{4a}$, $-SO_2R^{4a}$, $-C(=O)OR^{4a}$, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=NR^{4a})NR^{4b}R^{4c}$, $-N(R^{4a})C(=O)R^{4b}$, $-N(R^{4a})C(=O)OR^{4b}$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4b}R^{4c}$, $-N(R^{4a})S(O)NR^{4b}R^{4c}$, $-N(R^{4a})S(O)_2NR^{4b}R^{4c}$, $-NR^{4a}SO_2R^{4b}$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{4d} .

R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, NH_2 -, алкиламино, диалкиламино или алкокси;

R^{4d} в каждом случае независимо представляет собой водород, оксо, $-CN$, $-NO_2$, галоген, NH_2 -, алкиламино, диалкиламино, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидрокси, NH_2 -, алкиламино, диалкиламино или алкокси;

Кольцо А представляет собой арил или гетероарил;

R^5 представляет собой галоген, гидрокси, алкил, галоалкил, алкокси, галоалкокси, -оксо- или $-C(=O)OR^{5a}$, где R^{5a} представляет собой водород, алкил или галоалкил;

r представляет собой число 0, 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой прямую связь, $-(CR^fR^g)_t$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$ или $-NR^d$, где R^d представляет собой $-C_{1-6}$ -алкил, где t представляет собой число от 1 до 8, и одна или две группы CR^fR^g в $-(CR^fR^g)_t$ незамещены или замещены одной или более группами, выбранными из O, S, SO, SO_2 , C(O) и NR^f ;

R^f и R^g в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R^6 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6c} ;

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидроксильной группой, NH_2 -группой, алкиламино-, диалкиламино- или алкокси-

R^{6c} независимо представляет собой водород, галоген, циано-, $-NO_2$ -, $-OR^{6d}$ -, $-SR^{6d}$ -, $-NR^{6d}R^{6e}$ -, $-COR^{6d}$ -, $-SO_2R^{6d}$ -, $-C(=O)OR^{6d}$ -, $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ -, $-C(=NR^{6d})NR^{6e}R^{6f}$ -, $-N(R^{6d})C(=O)R^{6e}$ -, $-N(R^{6d})C(=O)OR^{6e}$ -, $-N(R^{6d})C(O)NR^{6e}R^{6f}$ -, $-N(R^{6d})S(O)NR^{6e}R^{6f}$ -, $-N(R^{6d})S(O)_2NR^{6e}R^{6f}$ -, $-NR^{6d}SO_2R^{6e}$ -, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6g} ;

R^{6d} , R^{6e} и R^{6f} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6g} ;

R^{6g} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано-, $-NO_2$ -, $-OR^{6h}$ -, $-SR^{6h}$ -, $-NR^{6h}R^{6i}$ -, $-COR^{6h}$ -, $-SO_2R^{6h}$ -, $-C(=O)OR^{6h}$ -, $-C(=O)NR^{6h}R^{6i}$ -, $-C(=NR^{6h})NR^{6i}R^{6j}$ -, $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$ -, $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$ -, $-N(R^{6h})C(O)NR^{6i}R^{6j}$ -, $-N(R^{6h})S(O)NR^{6i}R^{6j}$ -, $-N(R^{6h})S(O)_2NR^{6i}R^{6j}$ -, $-NR^{6h}SO_2R^{6i}$ -, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил,

R^{6h} , R^{6i} и R^{6j} независимо представляют собой водород, алкил, алкокси-, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил, или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ -алкила, $-C_{1-4}$ -алкокси, гидроксильной группы, нитро-, $-NH_2$ -группы, алкиламино-, диалкиламино- или циано-

Определение X

В некоторых воплощениях X представляет собой N. В некоторых воплощениях X представляет собой CR^7 , где R^7 определен формулой (I). В некоторых воплощениях X представляет собой CH.

Определение L¹

В некоторых воплощениях m представляет собой число от 1 до 5, или число от 1 до 3 или число 1.

В некоторых воплощениях L^1 представляет собой $-CR^aR^b-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ или $-C(O)-$, где R^a и R^b в каждом случае независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил, или $-OR^c$, где R^c представляет собой водород или $-C_{1-4}$ -алкил. В других воплощениях L^1 представляет собой $-CR^aR^b-$, где R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил (предпочтительно $-C_{1-4}$ -алкил, более предпочтительно метил) или $-OH$. В некоторых воплощениях L^1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH(OH)-$ или $-CH(CH_3)-$. В других воплощениях L^1 представляется собой $-CH_2-$.

Определение R^1

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$ или $-NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} и R^{1b} определены формулой (I).

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$ или $-NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} , R^{1b} независимо представляют собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил или $-C_{2-8}$ -алкенил, каждый из указанного $-C_{1-8}$ -алкила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гетероцикла, необязательно замещенного R^{1c} , арила, необязательно замещенного R^{1c} , $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (где n представляет собой число от 3 до 10, предпочтительно от 4 до 8, более предпочтительно от 5 до 7) или $-OR^{1f}$,

где R^{1c} представляет собой галоген или $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный галогеном;

где R^{1f} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-4}$ -алкилом или галогеном.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-8}$ -алкила, необязательно замещенного R^{1c} , циклоалкила, необязательно замещенного R^{1c} , гетероцикла, необязательно замещенного R^{1c} , арила, необязательно замещенного R^{1c} , гетероарила, необязательно замещенного R^{1c} , $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (где n представляет собой число 3 до 10) или $-OR^{1f}$, где R^{1c} и R^{1f} определены формулой (I).

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой незамещенный C_{1-8} -алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} является прямым. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой разветвленный алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой разветвленный алкил, предпочтительно $-C_{4-8}$ -алкил, где разветвленный заместитель находится в альфа-положении по отношению к атому кислорода, включая без ограничений бутан-2-ил, пентан-2-ил, пентан-3-ил,

гептан-2-ил, гептан-3-ил, гептан-4-ил, октан-2-ил, октан-3-ил, октан-4-ил или октан-5-ил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси, гексокси, гептокси или октокси. В некоторых воплощениях R^1 предпочтительно представляет собой пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, бутан-2-илокси (втор-бутокси), пентан-2-илокси, пентан-3-илокси, 2-метилбутокси, гептан-2-илокси, гептан-3-илокси, гептан-4-илокси, октан-2-илокси, октан-3-илокси, октан-4-илокси или октан-5-илокси. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой н-бутокси, бутан-2-илокси (втор-бутокси), пентан-2-илокси, пентан-3-илокси, гептан-2-илокси, гептан-3-илокси, гептан-4-илокси, октан-2-илокси, октан-3-илокси, октан-4-илокси или октан-5-илокси.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{4-5}$ -алкил, указанный алкил замещен от 1 до 3 галогенами, например, фтором.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил, указанный алкил замещен циклоалкилом, необязательно замещенным R^{1e} , гетероциклилом, необязательно замещенным R^{1e} , арилом, необязательно замещенным R^{1e} , или гетероарилом, необязательно замещенным R^{1e} , где R^{1e} определен формулой (I).

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил, указанный алкил замещен гетероарилом, например, от 5- до 6- членным гетероарилом, содержащим один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленную серу в качестве членов кольца, указанный гетероарил необязательно замещен $-C_{1-6}$ -алкилом, предпочтительно $-C_{1-4}$ -алкилом, более предпочтительно метилом. В некоторых воплощениях, гетероарил представляет собой пиридинил или имидазолил или изоксазолил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой пиридин-3-илметокси, 2-(1H-имидазол-1-ил)этокси или (5-метилизоксазол-3-ил)метокси.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил, указанный алкил замещен арилом, например, фенилом. В некоторых воплощениях, R^1 представляет собой 2-фенэтокси или 3-фенилпропокси.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил, указанный алкил замещен $-OR^{1f}$, где R^{1f} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил или арил (например, фенил). В некоторых воплощениях R^1 представляет собой 2-метоксиэтокси или 2-феноксиэтокси.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил, указанный алкил замещен $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$, где n представляет собой число от 3 до 10, предпочтительно 3 или 4 или 5. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-илокси.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{2-8}$ -алкенил; предпочтительно $-C_{2-6}$ -алкенил; наиболее предпочтительно $-C_{4-6}$ -алкенил. Например, R^1 представляет собой бут-3-енилокси.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} и R^{1b} каждый представляют собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-6}$ -алкил, указанный алкил необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-8}$ -алкила, необязательно замещенного R^{1e} , циклоалкила, необязательно замещенного R^{1e} , гетероциклила, необязательно замещенного R^{1e} , арила, необязательно замещенного R^{1e} , или гетероарила, необязательно замещенного R^{1e} , где R^{1e} представляет собой $-C_{1-6}$ -алкил, например, метил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} представляет собой водород, и R^{1b} представляет собой прямой или разветвленный $-C_{1-8}$ -алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} представляет собой водород, R^{1b} представляет собой разветвленный алкил, предпочтительно $-C_{4-8}$ -алкил, где разветвленный заместитель находится в альфа-положении в отношении атома кислорода, включая без ограничений бутан-2-ил, пентан-2-ил, пентан-3-ил, гептан-2-ил, гептан-3-ил, гептан-4-ил, октан-2-ил, октан-3-ил, октан-4-ил или октан-5-ил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой бутиламино, N-бутил-N-метиламино или изопентиламино.

В некоторых воплощениях R^1 необязательно частично или полностью дейтерирован, т. е. один или более водород, связанный с углеродом, в определении R^1 , замещен одним или более дейтерием.

Определение R^2 и R^3

В некоторых воплощениях R^2 и R^3 в каждом случае независимо представляют собой водород или C_{1-8} -алкил, предпочтительно C_{1-6} -алкил. В некоторых воплощениях R^2 и R^3 оба представляют собой водород.

Определение R^4

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой водород.

Определение R^5

В некоторых воплощениях R^5 представляет собой галоген, гидроксильная группа, C_{1-8} -алкил, гало C_{1-8} -алкил, C_{1-8} -алкокси, гало C_{1-8} -алкокси или $-C(=O)OR^{5a}$, где R^{5a} представляет собой

водород, C₁₋₈-алкил или галоC₁₋₈-алкил; и р представляет собой число 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃-алкил, галоC₁₋₃-алкил, C₁₋₃-алкокси или галоC₁₋₈-алкокси. В некоторых воплощениях R⁵ представляет собой метил, этил, пропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трифторметокси, или трифторметил. В некоторых воплощениях R⁵ представляет собой метил.

В некоторых воплощениях р представляет собой число 1.

В некоторых воплощениях R⁵ и L²-R⁶ находятся в орто-положении на кольце А.

Определение кольца А

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой фенил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 5-8-, предпочтительно 5-6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, предпочтительно 5-6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота в качестве членов кольца. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиридил, например, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-5-ил или пиридин-6-ил, предпочтительно пиридин-2-ил или пиридин-3-ил. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиразолил, т. е. 1H-пиразол-4-ил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, например, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил.

Определение L²-R⁶

В некоторых воплощениях L² представляет собой прямую связь, -(CH₂)_t-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- или -NR^d-, где R^d представляет собой -C₁₋₆-алкил, где t представляет собой число от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно 1 или 2 или 3; и R^d представляет собой -C₁₋₆-алкил.

В некоторых воплощениях L² представляет собой прямую связь -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O- или -NR^d-, где R^d представляет собой -C₁₋₆-алкил, предпочтительно -C₁₋₄-алкил, более предпочтительно метил.

В некоторых воплощениях R⁶ представляет собой -NR^{6a}R^{6b}-, -C₁₋₈-алкил, -C₂₋₈-алкенил, -C₂₋₈-алкинил, -циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных -C₁₋₈-алкила, -C₂₋₈-алкенила, -C₂₋₈-алкинила, -циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6c};

R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой водород или -C₁₋₈-алкил;

R^{6c} независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^{6d}$, $-SR^{6d}$, $-NR^{6d}R^{6e}$, $-COR^{6d}$, $-SO_2R^{6d}$, $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ или $-C_{1-8}$ -алкил, указанный $-C_{1-8}$ -алкил независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6g} ;

R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, гетероциклил или арил, каждый из указанных $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила, гетероциклила или арила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6g} ;

R^{6g} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^{6h}$, $-SR^{6h}$, $-NR^{6h}R^{6i}$, $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$, $-C_{1-8}$ -алкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где R^{6h} и R^{6i} независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил.

Определение L^2-R^6 , где L^2 представляет собой $-(CR^fR^g)_t$, и R^6 представляет собой гетероциклил.

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой $-(CR^fR^g)_t$ (где t , R^f и R^g определены формулой (I)), предпочтительно $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и R^6 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^{6c} , где R^{6c} определен формулой (I).

В некоторых воплощениях гетероциклил, такой как R^6 , является моноциклическим. В некоторых воплощениях гетероциклил является бициклическим. В некоторых воплощениях гетероциклил насыщен. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой 5-8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома азота в качестве членов кольца.

В некоторых воплощениях гетероциклил, такой как R^6 представляет собой пирролидинил (например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил), пиперидинил (например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил), триазолил (например, 1H-1,2,4-триазол-1-ил), азепанил (например, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, азепан-5-ил), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил) или морфолино. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой бициклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. В некоторых примерах, гетероциклил представляет собой (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил. В вышеуказанных воплощениях, гетероцикли, такой как R^6 , дополнительно необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{6c} . В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-NR^{6d}R^{6e}$, $-COR^{6d}$, $-OR^{6d}$, или $-C_{1-8}$ -алкил,

необязательно замещенный гидроксильный, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил (предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил) или фенил, где указанный алкил необязательно замещен NH_2 -, алкиламино или диалкиламино. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой амино-, диметиламино-, 2-(диметиламино)ацетил-, метил-, 3-гидроксипропил или фенокси-. В некоторых воплощениях L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой пирролидин-1-ил-, морфолино-, пиперидин-1-ил-, 4-метилпиперазин-1-ил-, пиперазин-1-ил-, пиперидин-4-ил-, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил-, (1S,4S)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил-, 4-аминопиперидин-1-ил-, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ил-, 4-феноксипиперидин-1-ил-, 1H-1,2,4-триазол-1-ил-, 4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил-, или пиперидин-3-ил.

В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляет собой пирролидин-1-илметил-, морфолинометил-, пиперидин-1-илметил-, (4-метилпиперазин-1-ил)метил-, пиперазин-1-илметил-, пиперидин-4-илметил-, (4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил)метил-, (1S,4S)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-илметил-, 2-(пирролидин-1-ил)этил-, (4-аминопиперидин-1-ил)метил-, (3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил-, (4-феноксипиперидин-1-ил)метил-, (1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил-, (4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)метил или пиперидин-3-илметил.

Определение L^2-R^6 , где L^2 представляет собой $-(CR^fR^g)_t-$, и R^6 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой $-(CR^fR^g)_t-$ (где t , R^f и R^g определены формулой (I)), предпочтительно $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$ и R^6 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6a} и R^{6b} определены формулой (I). В некоторых воплощениях L^2 представляет собой $-(CH_2)_t-$ (где t представляет собой число от 1 до 8, предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно 1, 2 или 3), предпочтительно $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$ и R^6 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород или C_{1-8} -алкил, предпочтительно C_{1-6} -алкил. В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляют собой аминометил.

Определение L^2-R^6 , где L^2 представляет собой прямую связь, и R^6 представляет собой алкил, алкенил или алкинил

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой прямую связь, и R^6 представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил или $-C_{2-8}$ -алкинил.

Определение L^2-R^6 , где L^2 представляет собой $-O-$ или $-NR^d-$, и R^6 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, арил или гетероарил

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой $-O-$, и R^6 представляет собой

-C₁₋₈-алкил или гетероцикллил, где указанный -C₁₋₈-алкил и гетероцикллил необязательно замещены одним или двумя R^{6c}. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой -C₁₋₈-алкил, -NR^{6d}R^{6c} и -COR^{6d}, где R^{6d} и R^{6c} независимо представляют собой -C₁₋₈-алкил (предпочтительно -C₁₋₃-алкил), необязательно замещенный NH₂-, алкиламино или диалкиламино. В некоторых воплощениях L²-R⁶ представляет собой 3-(метиламино)пропокси, 3-(диметиламино)пропокси, 3-(диэтиламино)пропокси, 2-аминоэтоксид, 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси, метоксид, 2-(метиламино)этоксид, 2-(N-метилацетамидо)этоксид, 3-(пиперидин-1-ил)пропокси, 3-морфолинопропокси, 3-(пирролидин-1-ил)пропокси, 3-аминопропокси, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси, пиперидин-4-илокси, (1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси, 1-этилпирролидин-3-илокси или пирролидин-3-илокси.

В некоторых воплощениях L² представляет собой -NR^d-, где R^d представляет собой -C₁₋₆-алкил, и R⁶ представляет собой -C₁₋₈-алкил, -C₂₋₈-алкенил или -C₂₋₈-алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^{6c}. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой -C₁₋₈-алкил или -NR^{6d}R^{6c}, где R^{6d} и R^{6c} независимо представляет собой -C₁₋₈-алкил (предпочтительно -C₁₋₃-алкил). В некоторых воплощениях L²-R⁶ представляет собой (2-(диметиламино)этил) (метил)амино.

Определение L²-R⁶, где L² представляет собой прямую связь, и R⁶ представляет собой циклоалкил, гетероцикллил, арил или гетероарил

В некоторых воплощениях L² представляет собой прямую связь, и R⁶ представляет собой циклоалкил, гетероцикллил, арил или гетероарил, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6c}.

В некоторых воплощениях L² представляет собой прямую связь, и R⁶ представляет собой гетероцикллил, который необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6c}.

В качестве R⁶ в некоторых воплощениях гетероцикллил является моноциклическим; в некоторых воплощениях гетероцикллил представляет собой конденсированный бициклический гетероцикллил; и в некоторых воплощениях гетероцикллил представляет собой спиробициклический гетероцикллил.

В некоторых воплощениях гетероцикллил является насыщенным. В некоторых воплощениях гетероцикллил представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. В некоторых воплощениях гетероцикллил представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное

насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один или два или три гетероатома азота в качестве членов кольца. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой 5- или 6-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома азота в качестве членов кольца. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой пирролидинил (например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил), пиперидинил (например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил,), триазолил (например, 1H-1,2,4-триазол-1-ил), азепанил (например, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, азепан-5-ил), диазепанил (например, 1,4-дiazепан-1-ил, 1,4-дiazепан-2-ил, 1,4-дiazепан-3-ил, 1,4-дiazепан-4-ил), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил) или морфолино.

В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой бициклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. В некоторых примерах гетероциклил представляет собой 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой 6-14-членный, и более предпочтительно 7-10-членный спиробициклический гетероциклил. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой спирогептанил, спиродеканил или спирононанил, содержащий один или два атома азота в качестве членов кольца. В некоторых воплощениях гетероциклил представляет собой 8-азаспиро[4.5]декан-8-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил.

В вышеуказанных воплощениях гетероциклил в качестве R^6 дополнительно необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{6c} .

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-COR^{6d}$, где R^{6d} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^{6g} , где R^{6g} представляет собой $-NR^{6h}R^{6i}$, $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$, $-C_{1-8}$ -алкил, арил или гетероарил, где R^{6h} и R^{6i} определены формулой (I). В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-COR^{6d}$, где R^{6d} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил (предпочтительно C_{1-6} -алкил, более предпочтительно C_{1-4} -алкил), необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^{6g} , где R^{6g} представляет собой $-NR^{6h}R^{6i}$, $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$, $-C_{1-8}$ -алкил, арил или гетероарил, где R^{6h} и R^{6i} каждый независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил (предпочтительно C_{1-6} -алкил, более предпочтительно C_{1-4} -алкил).

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-COR^{6d}$, где R^{6d} представляет собой $-C_{2-8}$ -алкенил.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-COR^{6d}$, где R^{6d} представляет собой гетероциклил.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой ацетил, 2-(диметиламино)ацетил, 2-(диметиламино)ацетил, аминаоацетил, 2-(метиламино)ацетил, 3-(диметиламино)пропаноил, 4-(диметиламино)бутаноил, 5-(диметиламино)пентаноил, (2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноил, 2-(метиламино)ацетил, 2-амино-4-метилпентаноил, 2-амино-3-метилбутаноил, 2-(диметиламино)ацетил, фенилпропаноил, 2-(пиперазин-1-ил)ацетил, акрилоил, пиперазин-2-карбонил, пиперидин-4-карбонил, пирролидин-2-карбонил или 2-(N-метилацетамидо)ацетил.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкокси, предпочтительно $-C_{1-6}$ -алкокси, например, метокси.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^{6g} , где R^{6g} представляет собой $-OR^{6h}$, $-NR^{6h}R^{6i}$, гетероциклил, арил, где R^{6h} и R^{6i} определены формулой (I). В некоторых аспектах R^{6c} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, предпочтительно $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^{6g} , где R^{6g} представляет собой $-OR^{6h}$, $-NR^{6h}R^{6i}$, гетероциклил (например, морфолино), арил (например, фенил), где R^{6h} и R^{6i} представляют собой $-C_{1-4}$ -алкил, предпочтительно метил. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой метил, этил, изобутил, метоксиметил, 2-метоксиэтил, (метиламино)метил, 2-(диметиламино)этил, (диметиламино)метил, 2-аминоэтил, 2-(метиламино)этил, 2-(диметиламино)этил, морфолинометил, или фенэтил.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним заместителем R^{6g} . В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним заместителем R^{6g} , который представляет собой гетероциклил. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой 4-морфолинопиперидин-1-ил.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил (предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил) или арил, указанный $-C_{1-8}$ -алкил или арил независимо и необязательно замещен галогеном или $-C_{1-4}$ -алкилом. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород и $-C_{1-4}$ -алкил. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород и арил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой диметилкарбамоил, изопропилкарбамоил или 2,4,5-трифторфенилкарбамоил.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-NR^{6d}R^{6e}$, где R^{6d} и R^{6e}

независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил (предпочтительно $-C_{1-6}$ -алкил, более предпочтительно $-C_{1-3}$ -алкил, наиболее предпочтительно метил). В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой диметиламино или амино.

В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-SO_2R^{6d}$, где R^{6d} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, $-C_{2-8}$ -алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил. В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой $-SO_2R^{6d}$, где R^{6d} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил (предпочтительно $-C_{1-6}$ -алкил). В некоторых воплощениях R^{6c} представляет собой пропилсульфонил.

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой прямую связь, R^6 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, (диметиламино)метила или диметиламино. В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляет собой 1-метилпирролидин-3-ил, пирролидин-1-ил, 3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил, или 3-(диметиламино)пирролидин-1-ил.

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой прямую связь R^6 представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из акрилоила, 2-(диметиламино)ацетила, аминоацетила, 2-(метиламино)ацетила, 3-(диметиламино)пропаноила, 2-(пиперазин-1-ил)ацетила, пиперазин-2-карбонила, 4-(диметиламино)бутаноила, 5-(диметиламино)пентаноила, метила, пиперидин-4-карбонила, ацетила, 2-(N-метилацетамидо)ацетила, изопропилкарбамоила, 2,4,5-трифторфенилкарбамоила, (2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноила, 2-метоксиэтила, 2-(метиламино)ацетила, этила, изобутила, пирролидин-2-карбонила, 2-амино-4-метилпентаноила, 2-амино-3-метилбутаноила, 2-(диметиламино)ацетила, 2-(метиламино)этила, 2-(диметиламино)этила, амино, фенилпропаноила, пропилсульфонила или 2-аминоэтила. В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляет собой пиперазин-1-ил, 4-акрилоилпиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, (4-аминоацетил)пиперазин-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-(2-(метиламино)ацетил)пиперазин-1-ил), 4-(3-(диметиламино)пропаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(пиперазин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-(пиперазин-2-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-акрилоилпиперазин-1-ил, 4-(4-(диметиламино)бутаноил)пиперазин-1-ил, 4-(5-(диметиламино)пентаноил)пиперазин-1-ил, 3,5-диметилпиперазин-1-ил, 4-(пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-(2-(N-метилацетамидо)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-(изопропилкарбамоил)пиперазин-1-ил, 4-(2,4,5-трифторфенилкарбамоил)пиперазин-1-ил, 4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил,

4-((2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил,
 4-(2-(метиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил,
 4-изобутилпиперазин-1-ил, 4-(пирролидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил,
 4-(2-амино-4-метилпентаноил)пиперазин-1-ил,
 4-(2-амино-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил,
 (S)-2-метилпиперазин-1-ил, (R)-2-метилпиперазин-1-ил,
 4-(2-(метиламино)этил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил,
 4-(2-амино-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил, 4-(пропилсульфонил)пиперазин-1-ил,
 4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил, или 3-метилпиперазин-1-ил.

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой прямую связь R^6 представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из 2-(диметиламино)ацетила, метокси, метоксиметила, (метиламино)метила, 4-морфолинопиперидин-1-ила, морфолинометила, 2-(диметиламино)этила, фенэтила, (диметиламино)метила, amino, диметиламино или диметилкарбамоила. В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляет собой пиперидин-4-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-1-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-4-ил, 4-метоксипиперидин-1-ил, 4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил, 4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил, (4-морфолинопиперидин-1-ил)пиперидин-3-ил, 4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил, 1-фенэтилпиперидин-4-ил, 4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-(диметиламино)пиперидин-1-ил, или 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-ил.

В некоторых воплощениях, L^2-R^6 представляет собой азепан-1-ил или 1,4-дiazепан-1-ил.

В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляет собой октагидро-2H-изоиндол-2-ил.

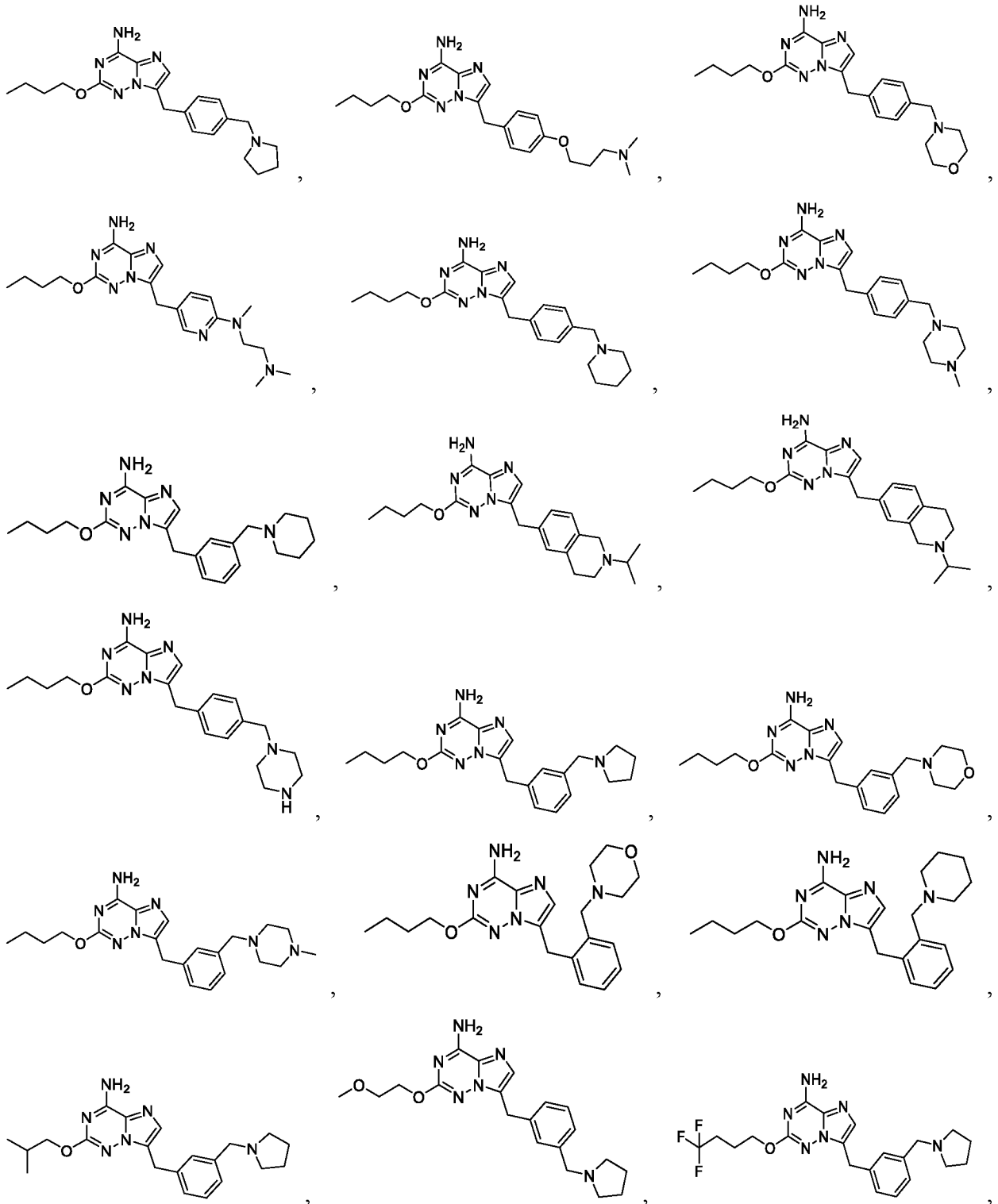
В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляет собой морфолино.

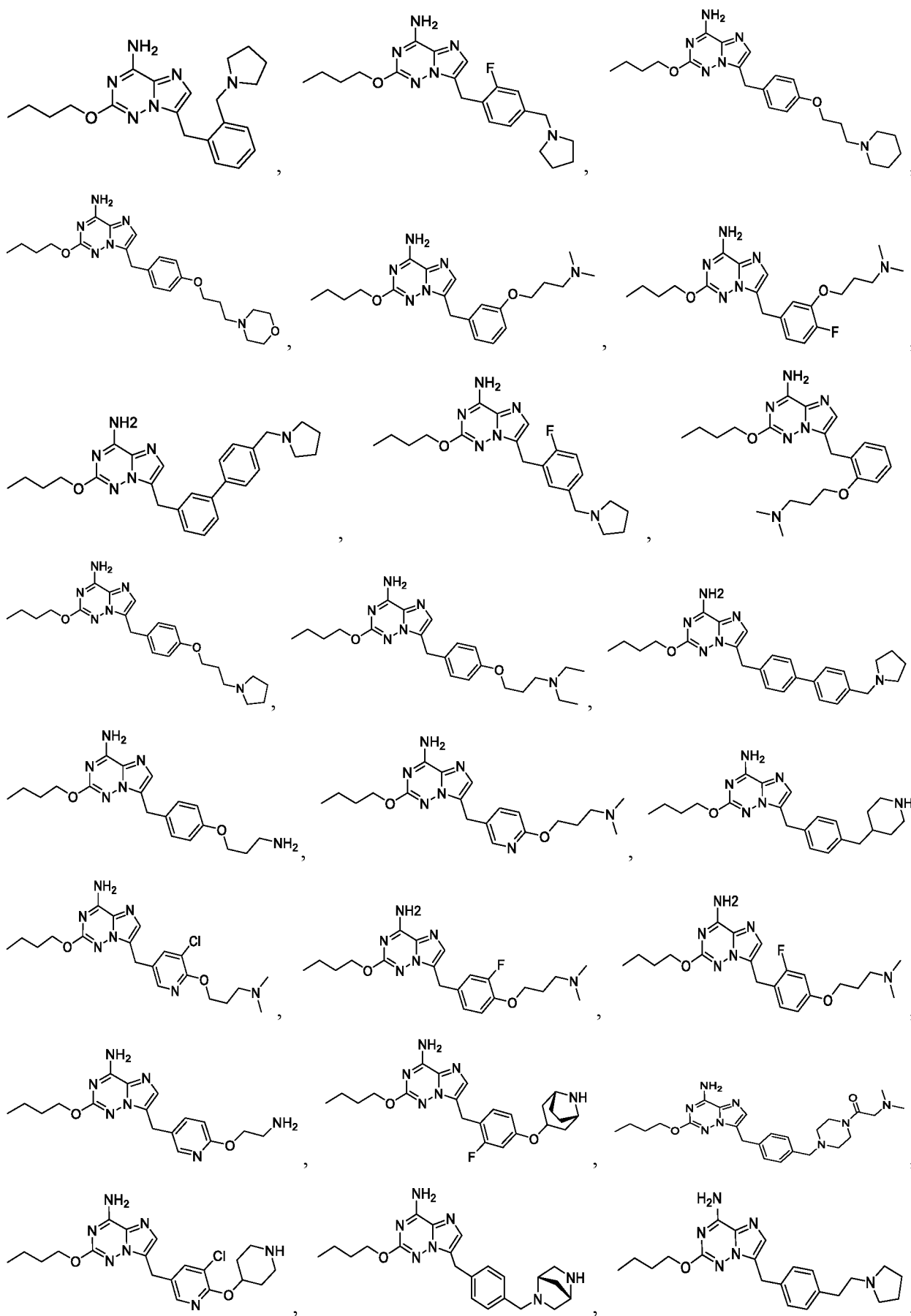
В некоторых воплощениях L^2-R^6 представляет собой 8-азаспиро[4.5]декан-8-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил, (1R,4R)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

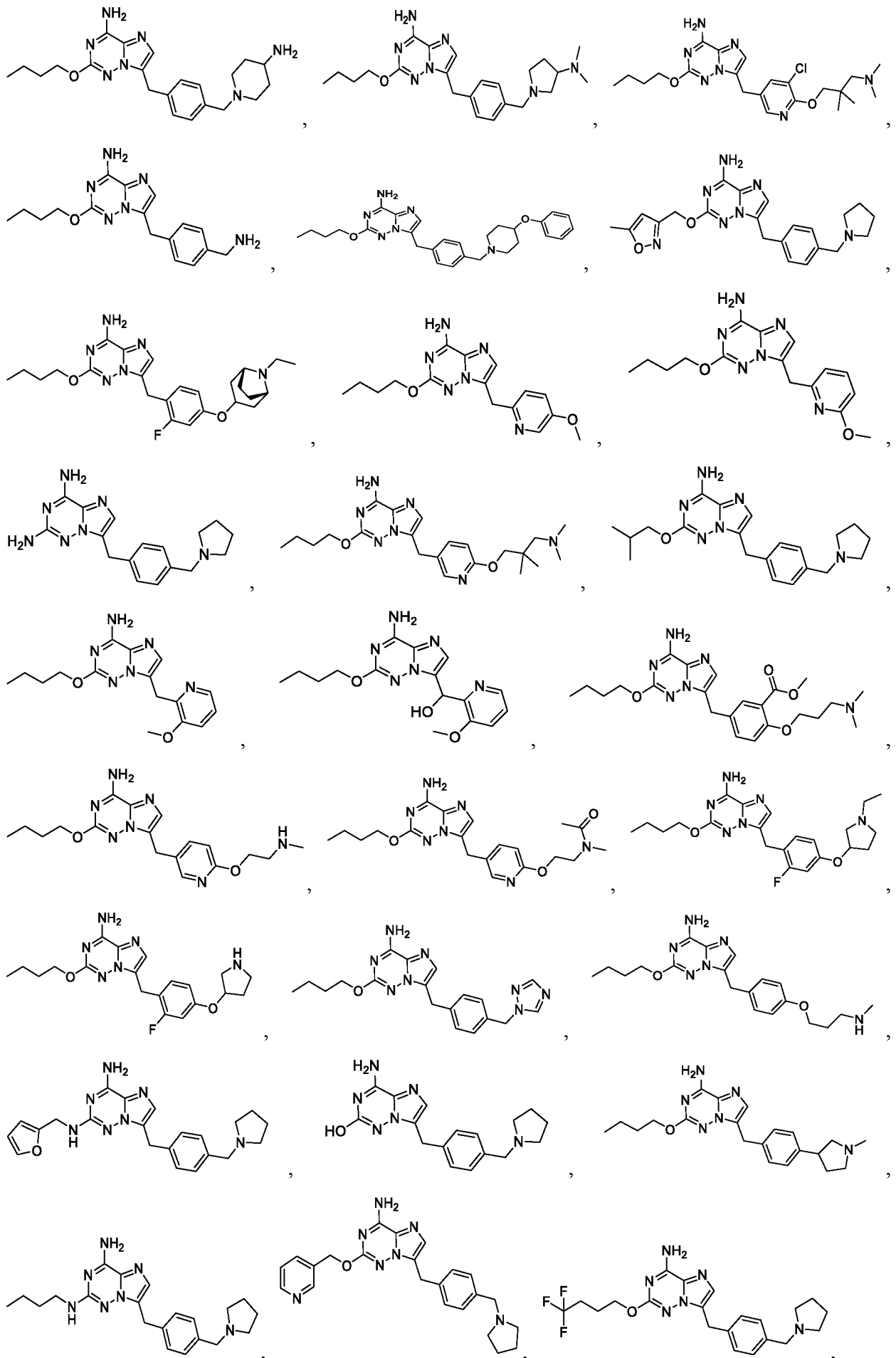
В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой фенил, и L^1 и L^2-R^6 находятся в пара-положениях фенильного кольца, и указанное фенильное кольцо дополнительно замещено одним R^5 , где L^1 , L^2 , R^5 и R^6 определены в каждом вышеуказанном воплощении. В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой пиридил, и L^1 и L^2-R^6 находятся в пара-положениях пиридильного кольца, и указанное

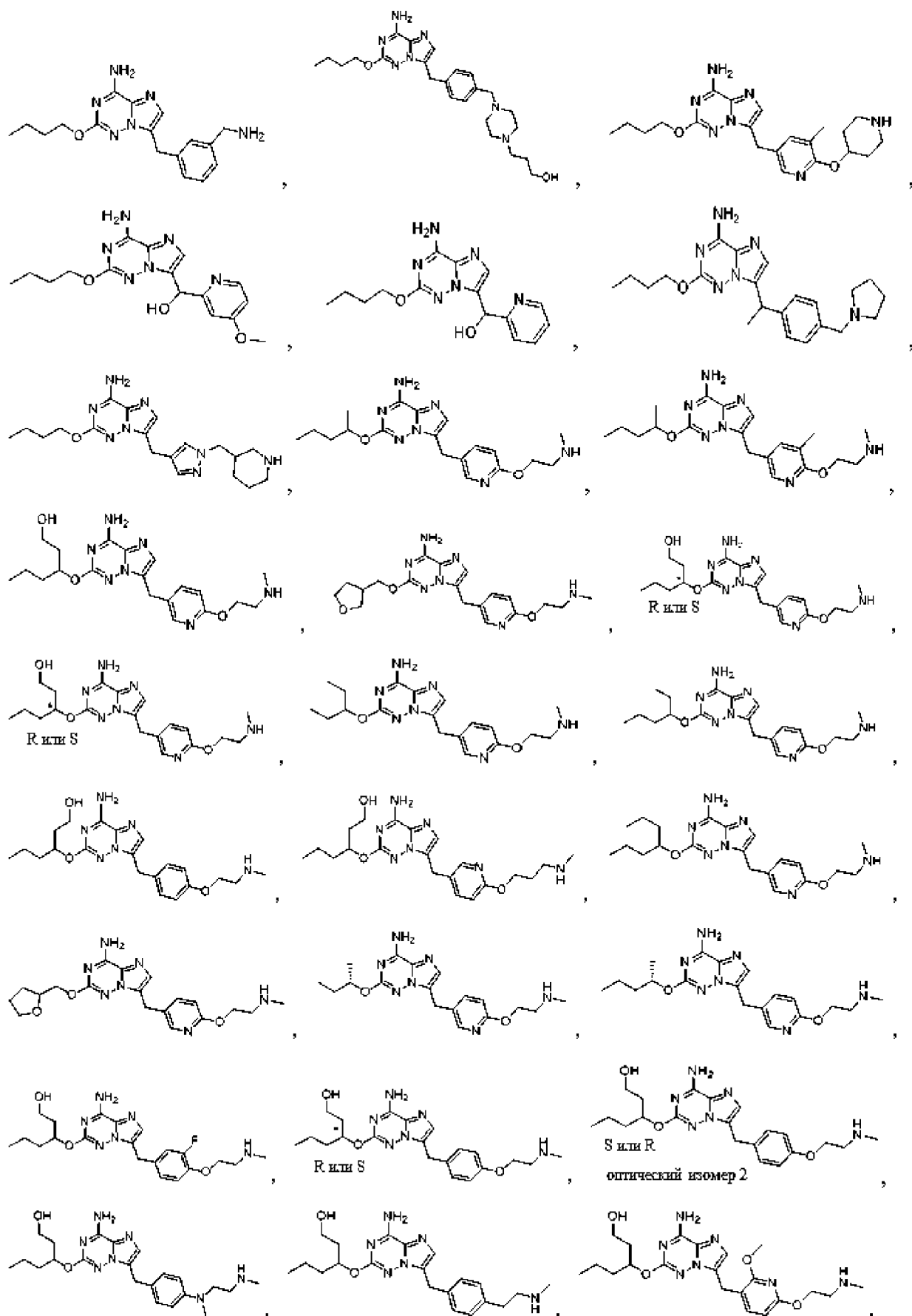
пиримидиновое кольцо дополнительно необязательно замещено одним R^5 , где L^1 , L^2 , R^5 и R^6 определены в каждом вышеуказанном воплощении.

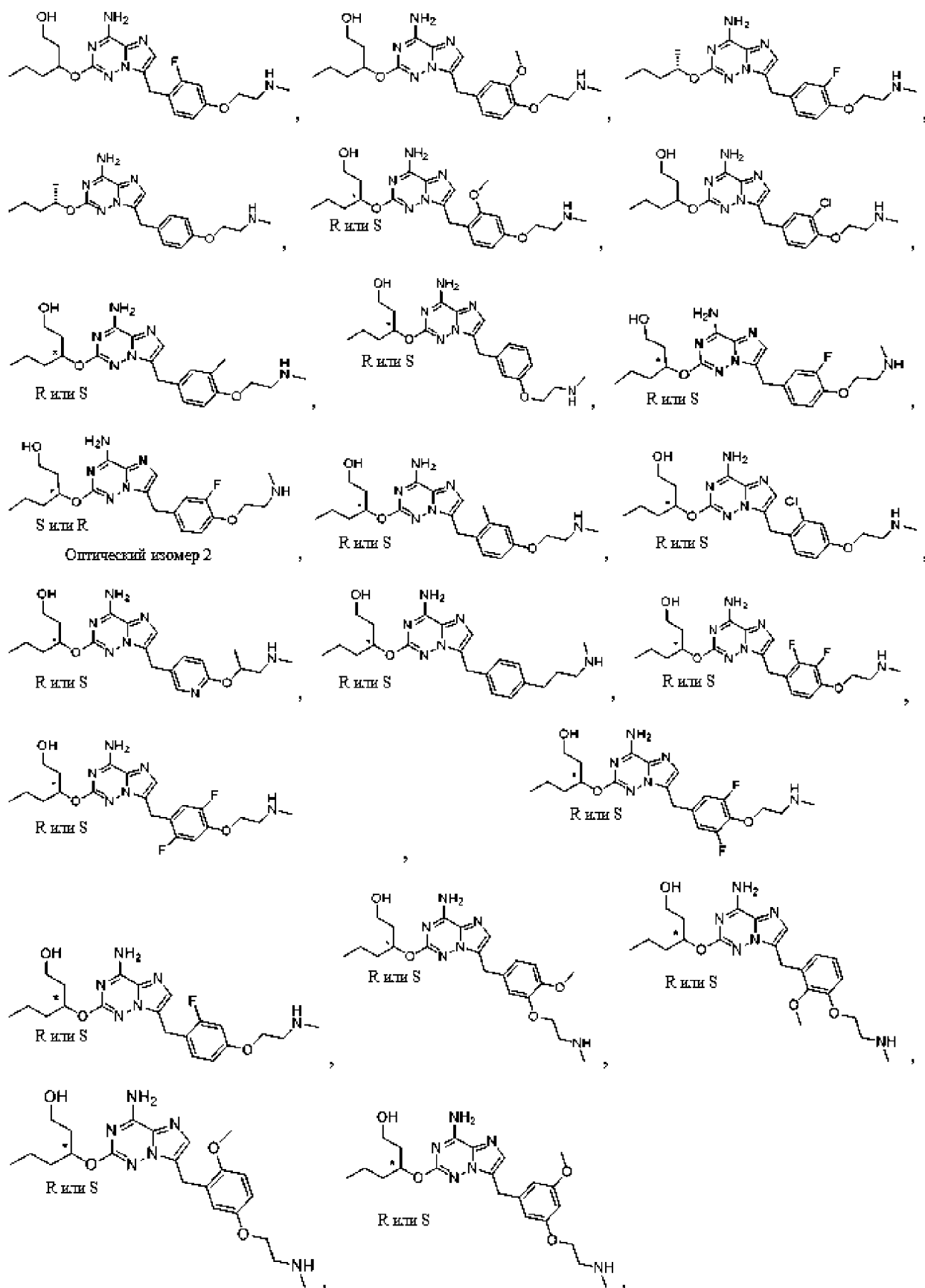
В некоторых воплощениях в данном документе раскрыто соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, выбранное из конкретных соединений, приведенных в данном документе:

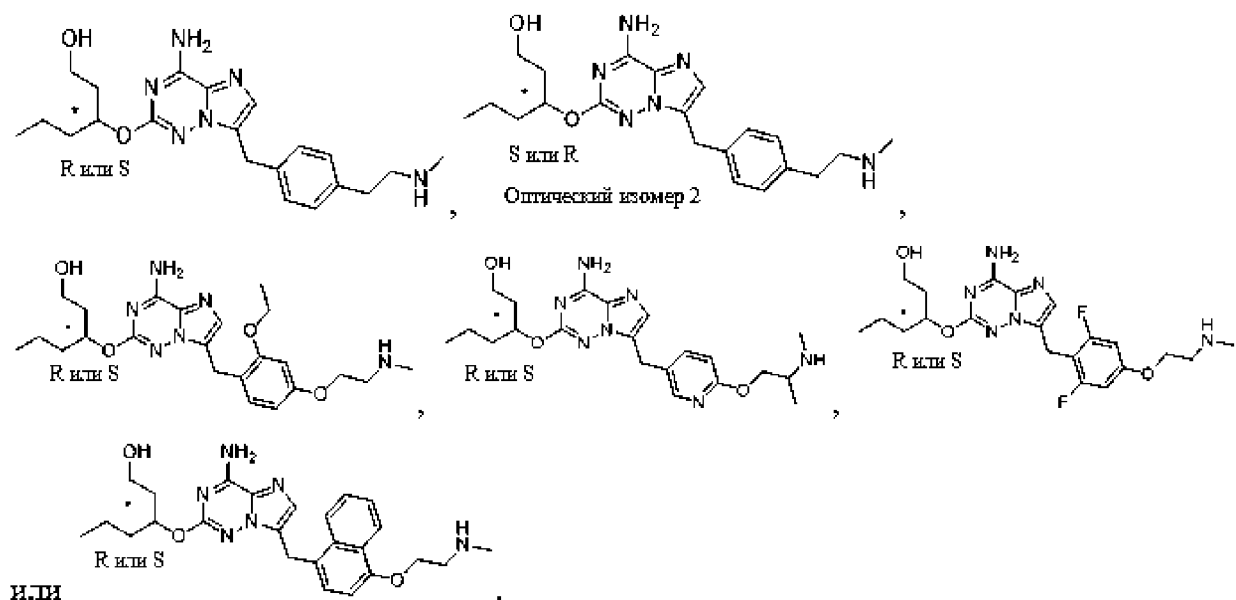












В третьем аспекте раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, включая соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В четвертом аспекте в данном документе раскрыт способ модулирования TLR7, который включает введение индивидууму соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, включая соединение формулы (I) или конкретные соединения, приведенные в данном документе.

В пятом аспекте раскрыт способ лечения заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста TLR7, где соединение, раскрытое в данном документе, включает соединение формулы (I) или конкретные соединения, раскрытые в данном документе. В некоторых воплощениях заболевание или расстройство ассоциировано с модуляцией TLR, например, TLR-7, например, с агонизирующей активностью TLR-7. В некоторых воплощениях заболевание или расстройство включает вирусную инфекцию, вызванную вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса Денге, вируса желтой лихорадки, вируса лихорадки Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, вируса энцефалита долины Муррея, вируса энцефалита Сент-Луиса, вируса омской геморрагической лихорадки, вируса диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и вируса гепатита С. В некоторых воплощениях заболевание или расстройство включает меланому, немелкоклеточную карциному легкого, гепатоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, почечно-клеточную карциному, миелому, аллергический

ринит, астму, ХОБЛ (хроническую обструктивную болезнь легких), ulcerативный колит, фиброз печени, HBV (вирус гепатита В), HCV (вирус гепатита С), HPV (вирус папилломы человека), RSV (респираторный синцитиальный вирус), SARS (тяжелый острый респираторный синдром), HIV (вирус иммунодефицита человека) или грипп. Предпочтительно заболевание или расстройство представляет собой рак.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие термины имеют указанные значения на протяжении описания.

Как указано в данном документе, включая прилагаемые пункты формулы изобретения, формы единственного числа слов включает их соответствующие формы множественного числа, если контекст не указывает на иное.

Термин "или" употребляют в значении, и применяют взаимозаменяемо с термином "и/или", если контекст не указывает на иное.

Термин "алкил" в данном документе относится к углеводородной группе, выбранной из линейной или разветвленной углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, например, от 1 до 10, например, от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т. е., C₁₋₆-алкил) включают без ограничений метильную, этильную, 1-пропильную или н-пропильную ("н-Pr"), 2-пропильную или изопропильную ("и-Pr"), 1-бутильную или н-бутильную ("н-Bu"), 2-метил-1-пропильную или изобутильную ("и-Bu"), 1-метилпропильную или втор-бутильную ("втор-Bu"), 1,1-диметилэтильную или трет-бутильную ("трет-Bu"), 1-пентильную, 2-пентильную, 3-пентильную, 2-метил-2-бутильную, 3-метил-2-бутильную, 3-метил-1-бутильную, 2-метил-1-бутильную, 1-гексильную, 2-гексильную, 3-гексильную, 2-метил-2-пентильную, 3-метил-2-пентильную, 4-метил-2-пентильную, 3-метил-3-пентильную, 2-метил-3-пентильную, 2,3-диметил-2-бутильную и 3,3-диметил-2-бутильную группы.

Термины "алкокси" или "алкилокси" относится к алкильной группе, как определено ранее, прикрепленной к родительской млекулярной группе через атом кислорода.

Термин "амино" относится к -NH₂. Термин "алкиламино" относится к -NH(алкилу). Термин "диалкиламино" относится к -N(алкил)₂. Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и иоду (I).

Термин "галоалкил" в данном документе относится к алкильной группе, в которой один или более водород замещен одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и иод. Примеры галоалкила включают галоC₁₋₈-алкил, галоC₁₋₆-алкил или галоC₁₋₄-алкил, но не ограничены -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CCl₂, CF₃, и т. п.

Термин "алкенил" в данном документе относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну С=C двойную связь и от 2 до 18, например, от 2 до 8, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например, С₂₋₆-алкенил, включают без ограничений этенильную или винильную, проп-1-енильную, проп-2-енильную, 2-метилпроп-1-енильную, бут-1-енильную, бут-2-енильную, бут-3-енильную, бута-1,3-диенильную, 2-метилбута-1,3-диенильную, гекс-1-енильную, гекс-2-енильную, гекс-3-енильную, гекс-4-енильную и гекса-1,3-диенильную группы.

Термин "алкинил" в данном документе относится к углеводородной группе, выбранной из линейной или разветвленной углеводородной группы, содержащей по меньшей мере одну С≡С тройную связь и от 2 до 18, например, от 2 до 8, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильной группы, например, С₂₋₆-алкинил, включают без ограничений этинильную, 1-пропинильную, 2-пропинильную (пропаргил), 1-бутинильную, 2-бутинильную и 3-бутинильную группы.

Термин "алкилокси" или "алкокси" в данном документе относится к алкильной группе как определено выше, прикрепленной к родительской молекулярной группе через атом кислорода. Примеры алкилокси, например, С₁₋₆-алкилокси или С₁₋₄-алкилокси включают без ограничений метокси, этокси, изопропокси, пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси и т. п.

Термин "алкокси-алкил-" относится к алкильной группе как определено выше, дополнительно замещенной алкокси, как определено выше. Примеры алкокси-алкил-, например, С₁₋₈-алкокси-С₁₋₈-алкил- или С₁₋₆-алкокси-С₁₋₆-алкил-, включают без ограничений метоксиметил, этоксиметил, этоксиэтил, изопропоксиметил или пропоксиметил и т. п.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированные, соединенные мостиковой связью или спироциклоалкил.

Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например, от 3 до 10, например, от 3 до 8, например, от 3 до 6, от 3 до 5, или от 3 до 4 атомов углерода. В дополнительном примере, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 10, например, от 3 до 8, например, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, 1-циклопент-1-енильную, 1-циклопент-2-енильную, 1-циклопент-3-енильную,

циклогексильную, 1-циклогекс-1-енильную, 1-циклогекс-2-енильную, 1-циклогекс-3-енильную, циклогексаденильную, циклогептильную, циклооктильную, циклононильную, циклодецильную, циклоундецильную и циклододецильную группы. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C₃₋₈-циклоалкильной, включают без ограничений циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную и циклооктильную группы. В предпочтительном воплощении циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C₃₋₆-циклоалкил), включая без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, имеющие от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем, или в качестве соединенного мостиковой связью бициклического кольца, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дальнейшие примеры бициклических циклоалкильных групп включают в качестве бициклического кольца группы, выбранные из [5,6] и [6,6] кольцевых систем.

Термин "циклоалкенил" относится к неароматическим циклическим алкильным группам от 3 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько колец и по меньшей мере одну двойную связь и предпочтительно от 1 до 2 двойных связей. В одном воплощении циклоалкенил представляет собой циклопентенил или циклогексенил, предпочтительно циклогексенил.

Термин "циклоалкинил" относится к неароматическим циклоалкильным группам, содержащим от 5 до 10 атомов углерода, имеющим одно или несколько колец и по меньшей мере одну тройную связь.

Термин "дейтерированный" применяют в данном документе для модификации химической структуры, или органической группы, или радикала, где один или более связанных с углеродом водород(ы) замещен одним или более дейтерием(-ями), например, "дейтерированный-алкил", "дейтерированный-циклоалкил", "дейтерированный-гетероциклоалкил", "дейтерированный-арил", "дейтерированный-морфолинил" и т. п. Например, термин "дейтерированный-алкил" определенный выше, относится к алкильной группе как определено в данном документе, где по меньшей мере один атом водорода, связанный с атомом углерода, замещен дейтерием. В дейтерированной алкильной группе по меньшей мере один атом углерода связан с дейтерием; и необязательно атом углерода связан с более чем одним дейтерием; также необязательно более чем один атом углерода в алкильной группе связан с

дейтерием.

Термин "арил", примененный сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к группе, выбранной из:

- 5- и 6-членных карбоциклических ароматических колец, например, фенила;
- бициклических кольцевых систем, таких как 7-12-членные бициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафтил и инданил; и,
- трициклических кольцевых систем, таких как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, фторенил.

Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" применяют взаимозаменяемо в описании данного документа. В некоторых воплощениях, моноциклическое или бициклическое ароматическое углеводородное кольцо имеет 5-10-атомов углерода, образующих кольцо (т. е. C₅₋₁₀-арил). Примеры моноциклического или бициклического ароматического кольца включают без ограничений фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, антраценил, фенантренил и т. п. В некоторых воплощениях ароматическое углеводородное кольцо представляет собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт-2-ил) или фенильное кольцо. В некоторых воплощениях ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

Термин "гетероарил" в данном документе относится к группе, выбранной из:

- 5-, 6- или 7-членных ароматических, моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых воплощениях, от 1 до 3, в некоторых воплощениях, от 1 до 2, гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), с остальными атомами кольца, являющимися углеродом;
- 7-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых воплощениях от 1 до 3, или в других воплощениях, 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, с остальными атомами кольца, являющимися углеродом, и где по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и
- 11-14-членных трициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых воплощениях от 1 до 3, или в других воплощениях 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, с остальными атомами кольца, являющимися углеродом, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и

по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

В случае, когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, данные гетероатомы не прилегают друг к другу. В некоторых воплощениях общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых воплощениях общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более чем 1. В случае, когда гетероарильная группа содержит более чем один гетероатомный член кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов.

Термин "необязательно окисленная сера", используемый в данном документе, относится к S, SO или SO₂.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" используются взаимозаменяемо в описании данного изобретения. В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо содержит 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10 членов, образующих кольцо, с 1, 2, 3 или 4 гетероатомными членами кольца, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O), и оставшиеся члены кольца являются углеродом. В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и содержит 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых воплощениях моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, являющееся бициклическим и имеющее 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Примеры гетероарильной группы, или моноциклического, или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают без ограничений (пронумеровано исходя из положения связи с приоритетом 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (такой как 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, тиенил (такой как тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, оксадиазолил

(такой как 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (такой как 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил), бензоксазолил (такой как бензо[*d*]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тия-2,3-диазолил, 1-тия-2,4-диазолил, 1-тия-2,5-диазолил, 1-тия-3,4-диазолил, фуразанил (такой как фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, бензотиазолил (такой как бензо[*d*]тиазол-6-ил), индазолил (такой как 1Н-индазол-5-ил) и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин.

Термины "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклический" взаимозаменяемы и относятся к неароматической гетероциклической группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, оставшиеся члены кольца являются углеродом, включая моноциклический, конденсированный, соединенный мостиковой связью гетероцикл и спирокольцо, т. е. содержащее моноциклический гетероцикл, соединенный мостиковой связью гетероцикл, спирогетероцикл, и конденсированные гетероциклические группы.

Термин "моноциклический гетероцикл" относится к моноциклическим группам, в которых по меньшей мере один член кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода или необязательно окисленной серы. Гетероцикл может быть насыщенным или частично насыщенным.

Примеры моноциклических 4-9-членных гетероциклических групп включают без ограничений (пронумеровано исходя из положения связи с приоритетом 1) пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, оксиранил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азокан-1-ил, азокан-2-ил, азокан-3-ил, азокан-4-ил, азокан-5-ил, тирианил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, тиэтанил, 1,2-дителиэтанол, 1,3-дителиэтанол, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дителиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепанил, 1,4-дителианил,

1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил или 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Термин "спирогетероцикл" относится к 5-20-членному полициклическому гетероциклилу с кольцами, соединенными посредством одного общего атома углерода (называемого спироатом), содержащему один или более гетероатом, выбранный из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, оставшиеся члены кольца являются углеродом. Одно или более колец спирогетероциклической группы может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью конъюгированную пи-электронную систему. Предпочтительно спирогетероцикл является 6-14-членным, и более предпочтительно 7-12-членным. В зависимости от числа общих спироатомов, спирогетероцикл разделяют на моноспирогетероцикл, диспирогетероцикл, или полиспирогетероцикл и предпочтительно относится к моноспирогетероциклилу или диспирогетероциклилу, и более предпочтительно 4-членному/4-членному, 3-членному/5-членному, 4-членному/5-членному, 4-членному/6-членному, 5-членному/5-членному или 5-членному/6-членному моноспирогетероциклилу.

Термин "конденсированная гетероциклическая группа" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, где каждое кольцо в системе имеет пару соседних атомов (углерод и атомы углерода или углерод и атомы азота) общую с другим кольцом, содержащей один или более гетероатом, выбранный из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, оставшиеся члены кольца являются углеродом. Одно или более кольца конденсированной гетероциклической группы может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью конденсированной пи-электронной системы. Предпочтительно конденсированный гетероцикл является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от числа членов кольца конденсированный гетероцикл подразделяют на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероцикл, предпочтительно относится к бициклическому или трициклическому конденсированному гетероциклу и более предпочтительно 5-членному/5-членному, или 5-членному/6-членному бициклическому конденсированному гетероциклу. Репрезентативные примеры конденсированных

гетероциклов включают без ограничений следующие группы октагидроциклопента[с]пиррол (например, октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил), октагидропирроло[3,4-с]пирролил, октагидроизоиндолил, изоиндолинил (например, изоиндолин-2-ил), октагидро-бензо[b][1,4]диоксин.

Термин "соединенный мостиковой связью гетероциклил" относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической алкильной группе, где каждые два кольца в системе имеют два общих разобщенных атома, содержащей один или более гетероатом, выбранный из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, оставшиеся члены кольца являются углеродом. Одно или более кольцо соединенной мостиковой связью гетероциклильной группы может содержать одну или более двойную связь, но ни одно из колец не имеет полностью конденсированную пи-электронную систему. Предпочтительно соединенный мостиковой связью гетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от числа членов кольца соединенный мостиковой связью гетероциклил разделяют на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический соединенный мостиковой связью гетероциклил, и предпочтительно относится к бициклическому, трициклическому или тетрациклическому соединенному мостиковой связью гетероциклилу, и более предпочтительно бициклическому или трициклическому соединенному мостиковой связью гетероциклилу. Репрезентативные примеры соединенных мостиковой связью гетероциклилов включают без ограничений следующие группы: 2-азабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[3.1.0]гексил, 2-азабицикло[2.2.2]октил и 2-азабицикло[3.3.2]децил.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут содержать центр асимметрии и могут таким образом существовать в виде энантиомеров. Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые представляют собой несовпадающие зеркальные отражения друг друга. В случаях, когда соединения, раскрытые в данном документе, обладают двумя или более центрами асимметрии, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры принадлежат к более широкому классу стереоизомеров. Подразумевается, что включены все такие возможные стереоизомеры, как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров. Подразумевается, что включены все стереоизомеры раскрытых здесь соединений и/или их фармацевтически приемлемых солей. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер распространяется на любой из возможных изомеров. В случае, когда состав изомеров не определен, включены все возможные изомеры.

Термин "по существу чистый" при употреблении в данном документе означает, что целевой стереоизомер содержит не более чем 35 масс.%, например, не более 30 масс.%, предпочтительно не более 25 масс.%, предпочтительно например, не более 20 масс.%, относительно массы любого другого стереоизомера. В некоторых воплощениях, термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10 масс.%, например, не более 5 масс.%, не более 1 масс.% относительно массы любого другого стереоизомера.

В случае, когда соединения, раскрытые в данном документе, содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, такие двойные связи включают как E-, так и Z-геометрические изомеры.

В случае, когда соединения, раскрытые в данном документе, содержат двузамещенную циклогексильную или циклобутильную группу, заместители, находящиеся на циклогексильном или циклобутильном кольце могут принимать цис- и транс-положения. Цис-положение означает, что оба заместителя расположены на верхней стороне двух замещаемых позиций на углероде, в то время как транс означает, что они расположены по разные стороны.

Может быть перспективным отделение продуктов реакции один от другого и/или от исходных материалов. Желаемые продукты на каждом этапе или серии этапов отделяют и/или очищают (в дальнейшем в данном документе отделяют) до желаемой степени гомогенности при помощи известных в области техники способов. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое число способов, включая, например, обращенно-фазовую и нормально-фазовую; эксклюзионную; ионообменную; способы и оборудование жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; аналитическая в малом масштабе; псевдодвижущийся слой ("SMB") и препаративную тонко- и толстослойную хроматографию, а также способы тонкослойной хроматографии в малом масштабе и флэш-хроматографию. Специалисты в области техники будут применять способы, вероятно, для достижения желаемого разделения.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но они не являющимися зеркальными отражениями друг друга. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основании их физико-химических различий посредством способов, известных специалистам в области техники, например, посредством хроматографии и/или дробной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены при помощи превращения

энантиомерной смеси в диастереомерную смесь за счет реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральный вспомогательный элемент, такой как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиз) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены при помощи хиральной ВЭЖХ колонки.

Отдельный стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен за счет разделения рацемической смеси при помощи способа, такого как образование диастереомеров при помощи оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." *J. Chromatogr.*, 113(3) (1975): pp. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению могут быть разделены и изолированы любым приемлемым способом, включая: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделением при помощи дробной кристаллизации или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений при помощи хиральных дериватизирующих реагентов, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение по существу чистых и обогащенных стереоизомеров непосредственно при хиральных условиях. См: Wainer, Irving W., Ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к таким солям, которые одобрены для медицинского применения, приемлемы для применения в контакте с тканями человека и более низших животных без неспецифической токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и имеют приемлемое соотношение пользы и риска. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* в течение конечного выделения и очистки соединений, раскрытых в данном документе, или отдельно посредством реакции группы свободного основания с приемлемой органической кислотой или посредством реакции кислой группы с приемлемым основанием.

Кроме того, если соединение, раскрытое в данном изобретении, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено за счет повышения основности раствора кислой соли. С другой стороны, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, такая как фармацевтически приемлемая соль присоединения может быть получена за счет растворения свободного основания в приемлемом органическом растворителе и обработки раствора кислотой, в соответствии с общепринятыми способами получения солей, путем добавления кислоты

из основных соединений. Специалистам в области техники известны различные способы синтеза, которые могут быть использованы без лишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты.

Как определено в данном документе, "фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения формулы (I), и соли стереомеров соединения формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

Термины "введение", "вводимый", "лечение" и "обработка" в данном документе, в случае применения относительно животного, человека, подопытного, ткани, органа или биологической жидкости, означают контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, подопытным, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки охватывает контакт реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой. Термин "введение" и "обработка" также означает *in vitro* и *ex vivo* обработку, например, клетки, реагентом, диагностическим агентом, связывающим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в данном документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку, кролика) и наиболее предпочтительно человека.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое в случае введения субъекту для лечения заболевания, или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства, достаточно для оказания такого лечения заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может варьировать в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению и/или массы субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в любом приведенном примере может быть очевидным специалистам в области техники или может быть определено обычными экспериментами. В некоторых воплощениях "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера, и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в данном документе, эффективное для лечения, как описано выше, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству комбинированных объектов для эффективного лечения заболевания,

расстройства или состояния.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном изобретении, может быть введена пероральным, ингаляционным, ректальным, парентеральным и/или местным способом введения субъекту, нуждающемуся в этом. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычную твердую лекарственную форму, такую как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и т. п., жидкую лекарственную форму, такую как водную или масляную суспензию или другую жидкую лекарственную форму, такую как сироп, раствор, суспензию и т. п. для парентерального введения, фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок и т. п. Предпочтительно форма фармацевтической композиции выбрана из таблетки, таблетки, покрытой оболочкой, капсулы, свечей, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может быть предназначена для единичного применения в точной дозе. Кроме того фармацевтическая композиция дополнительно может содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все формы фармацевтической композиции, раскрытые в данном документе, могут быть получены при помощи обычных способов фармацевтической техники. Например, активный ингредиент может быть смешан с одним или более эксципиентами, для получения желаемой формы. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к обычным фармацевтическим носителям, приемлемым для желаемой фармацевтической формы, например: разбавитель, носитель, такой как вода, различные органические растворители и т. д., наполнитель, такой как крахмал, сахароза и т. д., связующее вещество, такое как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП); увлажняющий агент, такой как глицерин; разрыхлитель, такой как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия; усилитель поглощения, такой как четвертичное соединение аммония; поверхностно-активное вещество, такое как гексадеканол; абсорбирующий носитель, такой как каолин и мыльная глина; смазывающее вещество, такое как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т. д. Кроме того фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как разрыхлитель, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, забуферивающий агент, усилитель проницаемости, полимеризующий агент, ароматизаторы, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, нездоровью, симптомам или показателям, и может быть взаимозаменяемым с термином "расстройство" или "состояние".

На протяжении данного описания и нижеприведенной формулы изобретения, если контекст не подразумевает иное, термин "содержать" и различные его вариации, такие как "содержит" и "содержащий" предназначены для определения присутствия последующих признаков, но не исключает наличия или добавления одного или более других признаков. В случае использования в данном документе термин "содержащий" может быть заменен термином "содержащий", "включающий" или иногда "имеющий".

На протяжении данного описания и нижеприведенной формулы изобретения термин " C_{n-m} " означает диапазон, который включает конечные значения, где n и m представляют собой целые числа и обозначают число атомов углерода. Примеры включают C_{1-8} , C_{1-6} и т. п.

Если в данном документе специально не указано иное, все другие технические и научные термины, употребленные в данном документе, имеют значение, общепринятое специалистами в области техники, к которой относится изобретение.

Основной синтез

Соединения, раскрытые в данном документе, включая их соли, могут быть получены при помощи известных способов органического синтеза согласно любому из многочисленных возможных способов синтеза.

Реакция получения соединений, раскрытая в данном документе, может быть проведена в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистами в области органического синтеза. Приемлемые растворители могут по существу не реагировать с исходными материалами, промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакцию, например, температурах, варьирующихся от комнатной до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в растворителе или смеси растворителей.

Выбор соответствующих защитных групп может быть легко сделан специалистами в области техники.

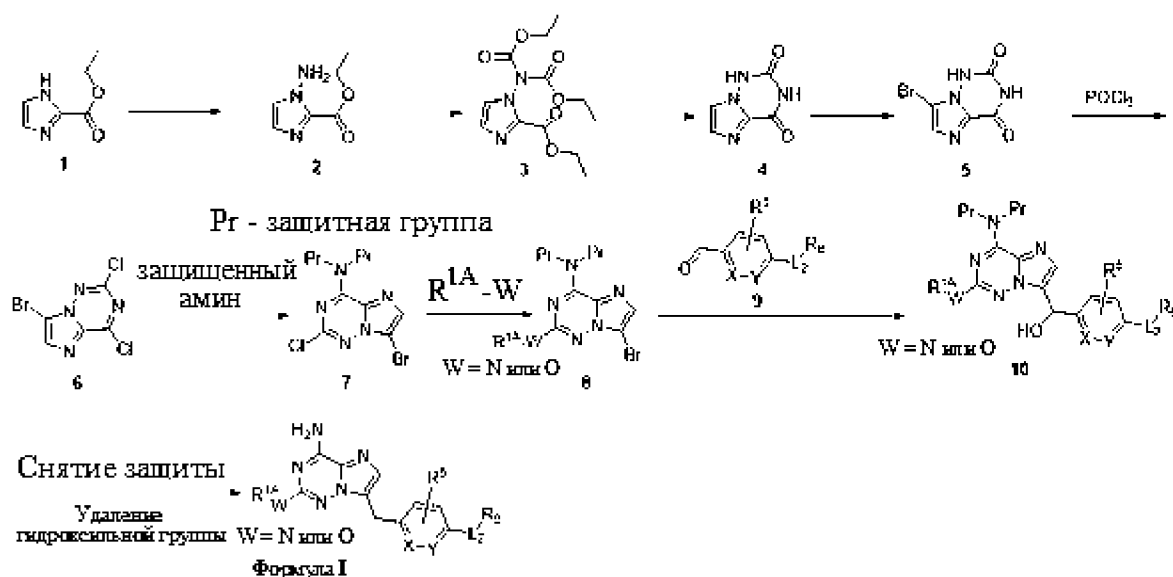
Контроль реакции может быть осуществлен любым приемлемым способом, известным в области техники, таким как ЯМР, УФ, ВЭЖХ, ЖХ-МС и ТСХ. Соединения могут быть очищены посредством различных способов, включая ВЭЖХ и нормальнофазовую хроматографию на кремнии.

Хиральная аналитическая ВЭЖХ может быть использована для анализа времени удержания различных хиральных примеров, условия могут быть разделены на способы, приведенные ниже, соответственно используемым колонкой, мобильной фазой, соотношением растворителей.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть получены согласно

следующей Схеме I.

Схема I

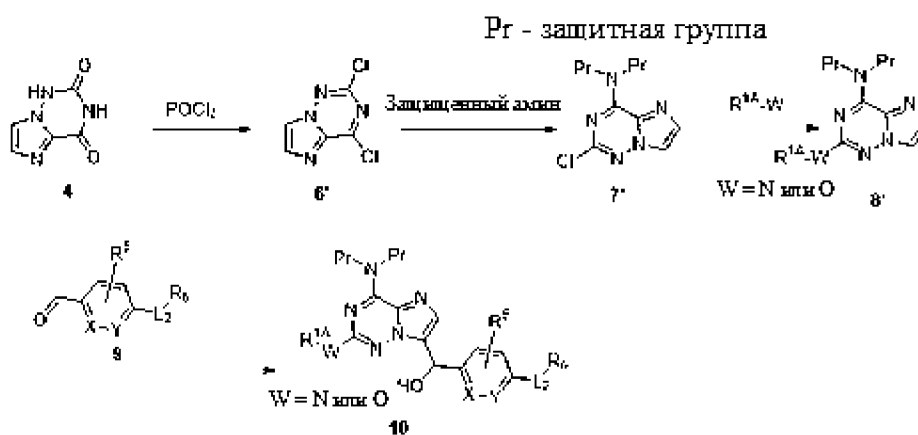


где $-W-R^{1A}$ представляет собой $-OR^{1a}$ или $-NR^{1a}R^{1b}$, и L_2 , R^5 , R^6 , R^{1a} и R^{1b} определены формулой (I), X и Y независимо представляют собой CH или N; W независимо представляет собой N или O.

На схеме I коммерчески доступный этил-1H-имидазол-2-карбоксилат реагировало с 2-O-(4-нитробензоил)гидроксиламином с образованием соединения 2, которое реагировало с этилхлорформиатом, затем кольцо закрывали в присутствии гидроксида аммония с получением имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-диона. Промежуточное соединение 5 получали после введения одного атома Br при помощи бромлирующего реагента и затем дион хлорировали с образованием промежуточного соединения 6. Один атом хлора замещали защищенным амином с получением промежуточного соединения 7, которое реагировало с $R^{1A}-W$ с получением ключевого промежуточного соединения 8, которое затем реагировало с различными альдегидами при основных условиях с образованием промежуточного соединения 10. Защитные группы на амине и гидроксильной группе удаляли с получением соединения формулы I.

Промежуточное соединение 10 также может быть получено при помощи Схемы II.

Схема II



На Схеме II соединение 4 хлорировали с образованием промежуточного соединения 6'. Один атом хлора замещали защитным амином с получением промежуточного соединения 7', которое реагировало с R^{1A}-W с образованием ключевого промежуточного соединения 8', которое затем реагировало с различными альдегидами при основных условиях с образованием промежуточного соединения 10.

Примеры

Нижеприведенные примеры предназначены исключительно для иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие. Если не определено иное, экспериментальные способы в нижеприведенных примерах представляют собой обычные способы. Если не указано иное, реагенты и материалы являются коммерчески доступными. Все примененные растворители и химические вещества являются аналитически чистыми или химически чистыми. Растворители повторно перегоняют перед применением. Все безводные растворители получают при помощи стандартных способов или эталонных способов. Силикагель (100-200 меш) для хроматографии на колонке и силикагель (GF254) для тонкослойной хроматографии (ТСХ), коммерчески доступные от Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. или Yantai Chemical Co., Ltd. of China; элюировали петролейным эфиром (60-90°C)/этилацетатом (об./об.) и визуализировали при помощи иода или раствора молибдофосфорной кислоты в этаноле, если не указано иное. Все экстрагирующие растворители, если не указано иное, высушивают над безводным Na₂SO₄. ¹H ЯМР спектр записывают на ядерно-резонансном магнитном спектрометре Bruker-400 с ТМС (тетраметилсиланом) в качестве внутреннего стандарта. Данные ЖХ/МС получают при помощи ВЭЖХ масс-спектрометра с ионной ловушкой Agilent1100 (LC-MSD Trap), оборудованного детектором на диодной матрице (ДМД), детектирующим при 214 нм и 254 нм и ионной ловушкой (источник ИЭР). Все названия соединений, исключая реагенты, образованы при помощи ChemDraw®.

В последующих примерах применены следующие аббревиатуры:

AcOH	Уксусная кислота
водн.	Водный
БИНАП	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил
Солевой раствор	Насыщенный водный раствор хлорида натрия
Бн	Бензил
BnBr	Бензилбромид
БПО	Бензоилпероксид
BSA	N,O-бис(триметилсилил)ацетамид
CH ₂ Cl ₂ или ДХМ	Дихлорметан
ДИАД	Диизопропилазодикарбоксилат
DMF	N,N-Диметилформаид
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
DI EA или DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAП	4-N,N-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформаид
DMCO	Диметилсульфоксид
EtOAc или ЭА	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et ₂ O или эфир	Диэтиловый эфир
г	Граммы
ч	Час(ы)
НАТУ	O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат
Гекс	Гексан
HCl	Соляная кислота
ГМДС	Гексаметилдисилазан
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-Иодооксибензойная кислота
ИПС	Изопропиловый спирт
i-PrOH	Изопропиловый спирт
ЖХМС	Жидкостная хроматомасс-спектрометрия
мг	Милиграммы
мл	Милилитры

ммоль	Милимоль
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин	Минуты
мс или MC	Масс-спектр
MTBE	Метилтретбутиловый эфир
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NBS	N-Бромсукцинимид
NMP	N-Метилпирролидон
PE	петролейный эфир
PMB	(4-метоксифенил)метанамин
преп	Препаративный
Кт или кт	Комнатная температура
нас.	Насыщенный
TBAF	Фторид тетрабутил аммония
TBSCl	трет-бутилдиметилсилил хлорид
t-BuOK	Трет-бутоксид калия
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослоная хроматография
мкл	Микролитры

Синтез промежуточного соединения I

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: этил-1-амино-1H-имидазол-2-карбоксилат гидрохлорид

К смешанному раствору этил-1H-имидазол-2-карбоксилата (56 г, 0,4 моль) в НМП (1,2 L), трет-БуОК (1M в ТГФ, 440 мл, 0,44 моль) добавляли при 20~30°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Раствор O-(4-нитробензоил)гидроксиламина (80,08 г, 0,44 моль) в НМП (0,4 л) добавляли по капле при менее 30°C. Раствор перемешивали при кт в течение 2 ч. Раствор разбавляли МТБЭ (500 мл). HCl (4M в ЭА, 100 мл) добавляли для остановки реакции. Диатомит (20 г) добавляли к вышеуказанной смеси и затем перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли МТБЭ (2 л) и HCl (4M в ЭА, 200 мл) по капле. Суспензию перемешивали в течение 0,5 ч и фильтровали. Фильтровальный осадок промывали МТБЭ и высушивали в печи до получения продукта (70 г, 91%). MS: M/e 156 (M+1)⁺.

Этап В: смесь этил-1-((этоксикарбонил)амино)-1H-имидазол-2-карбоксилата и этил-1-(ди(этоксикарбонил)амино)-1H-имидазол-2-карбоксилата (1: 1)

К перемешанному раствору этил-1-амино-1H-имидазол-2-карбоксилат гидрохлорида (80 г, 0,42 моль) в ТГФ (900 мл) и H₂O (900 мл), добавляли несколькими порциями NaHCO₃ (178,9 г, 2,1 моль). Этилхлорформат (98,55 г, 0,9 моль) добавляли по капле при температуре менее 30°C. Смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Смесь разбавляли ЭА (1 л) и затем разделяли. Водный слой экстрагировали ЭА (800 мл). Собранный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного продукта (113 г) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующем этапе без дальнейшей очистки. MS: M/e 228 (M+1)⁺ & M/e 300 (M+1)⁺.

Этап С: имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-дион

В запаянную трубку помещали смесь этил-1-((этоксикарбонил)амино)-1H-имидазол-2-карбоксилата и этил-1-(ди(этоксикарбонил)амино)-1H-имидазол-2-карбоксилата (110 г) в гидроксида аммония (400 мл, 3,6 V) и ИПС (200 мл, 1,8 V). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. После охлаждения смесь фильтровали. Фильтровальный осадок промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок суспендировали в MeOH, фильтровали и промывали MeOH. Полученный фильтровальный осадок и предыдущий фильтровальный осадок смешивали и высушивали в печи до получения продукта (56 г) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 153 (M+1)⁺.

Этап D: 7-бромимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-дион

К раствору имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-диона (30 г, 0,20 моль) в H₂O (1,2 л), NBS (н-бромсукцинимид) (24,6 г, 0,14 моль) добавляли несколькими порциями при температуре менее 25°C. Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали для удаления растворителя. Полученный осадок и предыдущий фильтровальный осадок смешивали и суспендировали в MeOH (20 V) и затем MeOH:H₂O (1: 1, 20 V) для получения продукта (30,4 г, 94%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 231 (M+1)⁺.

Этап E: 7-бром-2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин

В 350 мл запаянную трубку помещали 7-бромимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-дион (10 г, 43 ммоль), триэтиламин гидрохлорид (12 г, 88 ммоль) и POCl₃ (100 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали для удаления POCl₃. Осадок разбавляли ЭА (200 мл) и при температуре менее 20°C добавляли по капле нас. NaHCO₃ (водн.) до значения pH выше 7.

Раствор разделяли. Органический слой промывали H_2O , высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали посредством хроматографии на колонке 0-20% ЭА в ПЭ для получения продукта (8,5 г, 73%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 267 (M+1)⁺.

Этап

F:

7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К перемешанному раствору 7-бром-2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (30 г, 0,11 моль) в ТГФ (500 мл) добавляли по капле ТЭА (22,6 г, 0,22 моль). Смесь перемешивали при кт в течение 10 мин. Раствор бис(4-метоксибензил)амин (31,6 г, 0,12 моль) в ТГФ (80 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Раствор гасили H_2O (300 мл) и затем экстрагировали ЭА (200 мл X 2). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный осадок суспендировали в ПЭ (300 мл) и фильтровали до получения продукта (41,4 г, 76%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 488 (M+1)⁺.

Этап

G:

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Смесь

7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (35 г, 71,6 ммоль) и n-BuONa/n-BuOH (20%, 200 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Раствор гасили H_2O (200 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (150 мл x2). Собранные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи хроматографии на колонке 0-20% ЭА в ПЭ для получения продукта (33 г, 88%) в виде бесцветного масла, которое застывало спустя несколько часов. MS: M/e 526 (M+1)⁺.

Соединение A1:

2-бутокси-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 7-бром-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Реакционную смесь 7-бром-2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (2,37 г, 8,84 ммоль) и гидроксида аммония (30 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали до получения неочищенного продукта (1,7 г, 77%). MS: M/e 248 (M+1)⁺.

Этап В: 7-бром-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Смесь продукта Этапа А (1,7 г, 6,84 ммоль) и бутанолат натрия (50 мл, 1M в 1-бутаноле) перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь выпаривали и осадок

разводили метанолом. Осадок фильтровали с получением неочищенного продукта (1 г, 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,24 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,81 - 1,62 (m, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 286 ($M+1$)⁺.

Этап C:
трет-бутил(7-бром-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамаат

К раствору продукта этапа B (525 мг, 1,84 ммоль) и ДМАП (224 мг, 1,84 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 г, 5,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили дихлорметаном (20 мл), промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до получения неочищенного продукта (650 мг, 72%), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 486 ($M+1$)⁺.

Этап D:
трет-бутил-(2-бутоксид-7-(гидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамаат

К раствору продукта этапа C (650 мг, 1,33 ммоль) в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота добавляли $n\text{-BuLi}$ (0,8 мл, 2,00 ммоль, 2,5М в гексане) при -78°C и перемешивали в течение 0,5 ч. После добавления 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (378 мг, 2,00 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили водным насыщенным раствором NH_4Cl и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x3). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ} = 0,1\%$ к 5%) с получением продукта (200 мг, 30%). MS: M/e 597 ($M+1$)⁺.

Этап E:
2-бутоксид-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A1)

Реакционную смесь продукта этапа D (140 мг, 0,28 ммоль), трифторуксусную кислоту (2 мл), триэтилсилан (2 мл) и дихлорметан (1 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. После завершения смесь выпаривали и ошелачивали. Осадок очищали при помощи системы CombiFlash (элюент: $\text{MeOH}/\text{ДХМ} = 0\%$ к 10%) с получением продукта (50 мг, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 4H), 4,19 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,49 - 2,33 (m, 4H), 1,70 - 1,61 (m, 6H), 1,50 - 1,32 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 381 ($M+1$)⁺.

Соединение А2:

2-бутоксигидрокси-7-(4-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-(3-(диметиламино)пропокси)бензальдегид

DIAD (2,5 г, 12,3 ммоль) добавляли по капле к раствору 4-гидроксибензальдегида (1 г, 8,2 ммоль), 3-(диметиламино)пропан-1-ола (1,2 г, 12,3 ммоль) и трифенилфосфана (3,2 г, 12,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органические слои высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash до получения продукта (1,1 г, 65%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,00 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,11 (t, J=8,0Гц, 2H), 2,46 (t, J=8,0Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,02 - 1,96 (m, 2H) ppm. MS: M/e 208 (M+1)⁺.

Этап

В:

трет-бутил-(2-бутоксигидрокси-7-((4-(3-(диметиламино)пропокси)фенил)(гидрокси)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат

Охлажденный раствор бромида (100 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C продували N₂, и затем добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 0,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 4-(3-(диметиламино)пропокси)бензальдегид (83 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, и затем нагревали до кт в течение ночи. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органические слои высушивали Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) до получения чистого продукта в виде белого твердого вещества (35 мг, 33%). MS: M/e 615 (M+1)⁺.

Этап

С:

2-бутоксигидрокси-7-(4-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А2)

Триэтилсилан (0,5 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к раствору продукта этапа В (35 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (2 мл). Смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч и затем концентрировали. К осадку добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали NaHCO₃ (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=6:1) с получением продукта (9 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,75 (br,s, 1H), 8,12 (s,

1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,20 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,99 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,11 (t, $J=4,0$ Гц, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,93 (t, $J=8,0$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение А3:

2-бутокси-7-(4-(морфолинометил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-(бромметил)бензальдегид

К перемешанному раствору добавляли 4-(гидроксиметил)бензальдегид (7 г, 50,7 ммоль) в ДХМ (400 мл), NBS (17,8 г, 100 ммоль) и PPh₃ (27,3 г, 104 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали H₂O (150 мл x 3). Органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=5:1) до получения 4-(бромметил)бензальдегида (9,5 г, 95%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 199 (M+1)⁺.

Этап В: 4-(морфолинометил)бензальдегид

К перемешанному раствору 4-(бромметил)бензальдегида (3 г, 15 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли морфолин (1,39 г, 16 ммоль) и K₂CO₃ (4,17 г, 30 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат наливали в H₂O и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением 4-(морфолинометил)бензальдегида (2 г, 66,7%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,00 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 4H) ppm. MS: M/e 206 (M+1)⁺.

Этап

С:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(морфолинометил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота, добавляли по капле n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,75 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 минут медленно добавляли раствор 4-(морфолинометил)бензальдегида (114 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали соевым раствором,

высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением титульного продукта (220 мг, 100%), который применяли непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 653 (M+1)⁺.

Этап

D:

2-бутоксиг-7-(4-(морфолинометил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (соединение A3)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(морфолин ометил)фенил)метанола (220 мг, 0,3 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et_3SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления ТФУ и Et_3SiH . К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=5:1) с получением продукта (40 мг, 33,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 -7,25 (m, 5H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 4H), 2,43 - 2,29 (m, 4H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 0,90 (t, *J*=7,6 3H) ppm. MS: M/e 397 (M+1)⁺.

Соединение A4: N¹-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)-N¹,N²,N²-триметилэтан-1,2-диамин

Этап А: 6-((2-(диметиламино)этил)амино)никотинальдегид

Смесь 6-хлорникотинальдегида (1 г, 7,1 ммоль), N¹,N¹,N²-триметилэтан-1,2-диамина (0,87г, 8,5 ммоль) и DIEA (1,8 г, 14,2 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Раствор охлаждали и добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=4%) для получения продукта в виде масла красного цвета (0,8 г, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=4,0Гц, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,0, 4,0Гц, 1H), 6,55 (d, *J*=4,0Гц, 1H), 3,77 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,53 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 2,30 (s, 6H) ppm. MS: M/e 208 (M+1)⁺.

Этап

B:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)пиридин-3-ил)метанол

К

охлажденному

раствору

7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N₂) добавляли по капле n-BuLi (1,6 M, 0,5 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 минут добавляли

6-((2-(диметиламино)этил)амино)никотинальдегид (88 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и нагревали до кт в течение 1 ч. Раствор гасили раствором NH_4Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до получения неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=20%) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (130 мг, 70%). MS: M/e 655 (M+1)⁺.

Этап

C:

N^1 -(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)- $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -триметилэтан-1,2-диамин (Соединение А4)

Триэтилсилан (1 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к раствору (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)пиридин-3-ил)метанола (130 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (2 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали до получения осадка, который обрабатывали NaHCO_3 (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органические слои высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8:1) с получением продукта (28 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,13 - 8,05 (m, 3H), 7,52 (dd, $J=8,0, 4,0$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,22 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,83 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,44 - 1,39 (m, 2H), 0,93 (t, $J=8,0$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение А5:

2-бутокси-7-(4-(пиперидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-(пиперидин-1-илметил)бензальдегид

К премешанному раствору 4-(бромметил)бензальдегида (3 г, 15 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли пиперидин (1,36 г, 16 ммоль) и K_2CO_3 (4,17 г, 30 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат наливали в H_2O и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=1:1) до получения титульного продукта (2,7 г, 88%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,99 (s, 1H), 7,83 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,38 (s, 4H), 1,62 - 1,54 (m, 4H), 1,45 (d, $J=4,9$ Гц, 2H) ppm. MS: M/e 204 (M+1)⁺.

Этап

B:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота, добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексане, 0,75 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 мин медленно добавляли раствор 4-(пиперидин-1-илметил)бензальдегида (114 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь нагревали медленно до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до получения продукта (270 мг, 100%), который непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 651 ($M+1$)⁺.

Этап С:
2-бутокси-7-(4-(пиперидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А5)

Раствор
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)метанола (270 мг, 0,3 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et_3SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления ТФУ и Et_3SiH . К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ до получения продукта (50 мг, 42%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 4H), 4,19 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 4H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,42 - 1,31 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 395 ($M+1$)⁺.

Соединение А6:

2-бутокси-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензальдегид

К перемешанному раствору 4-(бромметил)бензальдегида (3 г, 15 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли пиперидин (1,6 г, 16 ммоль) и K_2CO_3 (4,17 г, 30 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат вливали в H_2O и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензальдегида (2,3 г, 71,8%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 219 (M+1)⁺.

Этап

B:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C, и в атмосфере азота добавляли по капле n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,75 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 минут, медленно добавляли раствор 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензальдегида (122 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до получения продукта (300 мг, 100%), который непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 666 (M+1)⁺.

Этап

C:

2-бутоксид-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А6)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанола (300 мг, 0,3 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ до получения продукта (60 мг, 49,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,19 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,21 - 2,17 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 410 (M+1)⁺.

Соединение

A7:

2-бутоксид-7-(3-(пиперидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N₂, добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,60 мл, 0,96 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-(пиперидин-1-илметил)бензальдегид (116 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении до получения неочищенного продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 651 (M+1)⁺.

Этап В:
2-бутокси-7-(3-(пиперидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А7)

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)метанола (неочищенного) в ТФУ (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления триэтилсилана. Осадок растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь гасили водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ с ДХМ:MeOH (10:1) для получения продукта (81,54 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8Гц, 4H), 7,32 (s, 1H), 4,31 - 4,09 (m, 6H), 3,31 - 3,12 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 1,87 - 1,60 (m, 7H), 1,45 - 1,28 (m, 3H), 0,91 (t, J = 8Гц, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

Соединение А8:

2-бутокси-7-((2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 6-бром-2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

К раствору 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1,06 г, 5 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли ацетон (3 мл) и AcOH (10 капель). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры NaBH₃CN (0,93 г, 15 ммоль)

добавляли несколькими порциями и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию концентрировали, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x2). Комбинированные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (450 мг, 36%) в виде масла. MS: M/e 254 (M+1)⁺.

Этап В: 2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбальдегид

К раствору продукта этапа А (450 мг, 1,77 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли n-BuLi (2,2 мл, 1,6 моль/л, 3,54 ммоль) по капле, поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 30 мин добавляли по капле ДМФ (258 мг, 3,54 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -65°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флеш-хроматографии с получением целевого соединения (250 мг, 69%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,94 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 3H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,4 Гц, 6H) ppm. MS: M/e 204 (M+1)⁺.

Этап

С:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по капле n-BuLi (0,44 мл, 0,71 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 30 мин по капле добавляли смесь продукта этапа В (87 мг, 0,423 ммоль) в ТГФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (80 мл), промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH = 50/1) с получением целевого соединения (60 мг, 32%). MS: M/e 651 (M+1)⁺.

Этап

Д:

2-бутокси-7-((2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (соединение А8)

К смеси продукта этапа С (60 мг, 0,092 ммоль) в ТФУ (2 мл) добавляли Et₃SiH (2 мл). Реакцию нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухости и

осадок обрабатывали ТФУ (4 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (20 мг, 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 - 6,15 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,91 - 2,76 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 4H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,47 - 1,34(m, 2H), 1,03 (d, *J* = 5,6 Гц, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

Соединение

A9:

2-бутоксигидро-7-((2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин

Этап А: 7-бром-2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

К раствору 7-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1,06 г, 5 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли ацетон (3 мл) и AcOH (10 капель). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры NaBH₃CN (0,93 г, 15 ммоль) добавляли несколькими порциями и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию концентрировали, разводили водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи флэш-хроматографии с получением целевого соединения (930 мг, 73%) в виде масла. MS: M/e 254 (M+1)⁺.

Этап В: 2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбальдегид

К раствору продукта этапа А (930 мг, 3,64 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по капле раствор *n*-BuLi (4,5 мл, 7,2 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 30 мин по капле добавляли ДМФ (532 мг, 7,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -65°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии с получением целевого соединения (80 мг, 11%) в виде масла. MS: M/e 204 (M+1)⁺.

Этап

C:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксигидро-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг,

0,285 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по капле раствор *n*-BuLi (0,44 мл, 0,71 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 30 мин добавляли по капле смесь продукта этапа В (80 мг, 0,42 ммоль) в ТГФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (80 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH = 40/1) с получением целевого соединения (50 мг, неочищенный). MS: M/e 651 (M+1)⁺.

Этап

D:

2-бутоксигидро-7-((2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (соединение A9)

К смеси продукта этапа С (50 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH (1 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ошелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (20 мг, 12% в дава этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,19 - 7,98 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,10 - 6,65 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 4H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,49 - 1,34(m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

Соединение A10:

2-бутоксигидро-7-(4-(пиперазин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил-4-(4-формилбензил)пиперазин-1-карбоксилат

К перемешанному раствору 4-(бромметил)бензальдегида (4 г, 20 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (4,6 г, 25 ммоль) и DIEA (5,04 г, 40 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрат вливали в H₂O и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением трет-бутил-4-(4-формилбензил)пиперазин-1-карбоксилата (4,1 г, 68%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 305 (M+1)⁺.

Этап

B:

трет-бутил

4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по капле *n*-BuLi (1,6 М в гексане, 0,75 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 минут медленно добавляли раствор 4-(4-формилбензил)пиперазин-1-карбоксилата (137 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали до получения продукта (270 мг, 100%), который непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 752 ($M+1$)⁺.

Этап C:
2-бутоксид-7-(4-(пиперазин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A10)

Раствор трет-бутил-4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (270 мг, 0,3 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et_3SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et_3SiH . К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (40 мг, 33,8%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 4,19 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 4H), 2,32 - 2,28 (m, 4H), 1,65 (dd, $J = 14,2, 6,8$ Гц, 2H), 1,42 - 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 396 ($M+1$)⁺.

Соединение A11:
2-бутоксид-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (170 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли *n*-BuLi (1,6 М, 0,51 мл, 0,82 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин.

3-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (92 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли

по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H_2O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H_2O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ ПЭ:ЕА (1:1) с получением продукта (120 мг, 58%) в виде масла грязно-белого цвета. MS: M/e 637 (M+1)⁺.

Этап

В:

2-бутоксид-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А11)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (120 мг, 0,19 ммоль) в ТФУ (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления триэтилсилана. Осадок растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь гасили водн. $NaHCO_3$ (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок очищали преп-ТСХ ДХМ:MeOH (10:1) до получения продукта (15,11 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43 - 7,11 (m, 5H), 4,26 (s, 2H), 4,18 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,73 - 1,60 (m, 6H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

Соединение А12:

2-бутоксид-7-(3-(морфолинометил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

А:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(морфолинometил)фенил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 , добавляли n-BuLi (1,6 M, 0,60 мл, 0,96 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-(морфолинометил)бензальдегид (117 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H_2O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H_2O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 653 (M+1)⁺.

Этап

B:

2-бутоксиг-7-(3-(морфолинометил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A12)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(морфолин ометил)фенил)метанола (неочищенного) в ТФУ (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления триэтилсилана. Осадок растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь гасили водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл X 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (59,43 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 5H), 4,19 (t, J = 8Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,30 (s, 4H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J = 8Гц, 3H) ppm. MS: M/e 397 (M+1)⁺.

Соединение

A13:

2-бутоксиг-7-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N₂, добавляли n-BuLi (1,6 M, 0,60 мл, 0,96 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензальдегид (124 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла зеленого цвета, которое непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 666 (M+1)⁺.

Этап

B:

2-бутоксид-7-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A13)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)метанол (неочищенный) в ТФУ (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления триэтилсилана. Осадок растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь гасили водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (49,03 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 5H), 4,20 (t, J = 8Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,31 – 2,82 (m, 6H), 2,72 (s, 3H), 2,43 – 2,13 (m, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,48 – 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J = 8Гц, 3H) ppm. MS: M/e 410 (M+1)⁺.

Соединение

A14:

2-бутоксид-7-(2-(морфолинометил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-(морфолинometил)фенил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по капле н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1ч. Затем при -78°C добавляли по капле раствор 2-(морфолинометил)бензальдегида (88 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл), после добавления смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=20:1~5:1) с получением целевого продукта (83 мг, 44,6%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 653 (M+1)⁺.

Этап В:

2-бутоксид-7-(2-(морфолинометил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

(Соединение A14)

Смесь

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-(морфолин

ометил)фенил)метанол (83 мг, 0,13 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ для получения целевого продукта (23 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,28 (s, 4H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: *M/e* 397 (*M*+1)⁺.

Соединение A15:

2-бутокси-7-(2-(пиперидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(2-(пиперидин-1-илметил)фенил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутокси-*N,N*-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл), при -78°C добавляли по капле *n*-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем при -78°C добавляли по капле раствор 2-(пиперидин-1-илметил)бензальдегида (87 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл), после добавления смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x3). Комбинированные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=20:1~5:1) с получением продукта (79 мг, 43%) в виде масла желтого цвета. MS: *M/e* 651 (*M*+1)⁺.

Этап

B:

2-бутокси-7-(2-(пиперидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин

(Соединение A15)

Смесь

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(2-(пиперидин-1-илметил)фенил)метанола (79 мг, 0,12 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого продукта (19 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,28 - 2,13 (m, 4H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 8H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H) ppm. MS: *M/e* 395 (*M*+1)⁺.

Соединение

A16:

2-изобутокси-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-изобутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-изобутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (180 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,54 мл, 0,86 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (97 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 637 (M+1)⁺.

Этап В:
2-изобутокси-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А16)

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-изобутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (неочищенный) в ТФУ (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления триэтилсилана. Осадок растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь гасили водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл X 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ с ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (24,30 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 5H), 4,27 (s, 2H), 3,96 (d, J = 4Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,63 (s, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

Соединение А17:

2-(2-метоксиэтокси)-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А:

7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору 2-метоксиэтан-1-ола (6 г, 79 ммоль) небольшими кусочками добавляли Na (приблизительно 0,6 г). К полученной смеси (5 мл) добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (250 мг, 0,51 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (200 мг, 75%). ¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 5,60 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,52 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,77 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H) ppm. MS: M/e 528 (M+1)⁺.

Этап В:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(2-метоксиэтокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К раствору продукта этапа А (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,6 мл, 0,9 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1,5 ч добавляли по капле раствор 3-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (107 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением твердого вещества (150 мг, 62%). MS: M/e 639 (M+1)⁺.

Этап С:

2-(2-метоксиэтокси)-7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А17)

К смеси продукта этапа В (150 мг, 0,235 ммоль) в ТФУ (6 мл) добавляли Et₃SiH (2 мл). Реакцию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали до сухости и осадок обрабатывали ТФУ (6 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта (48 мг, 53%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,37 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 4H), 4,42 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,05 - 3,88 (m, 2H), 3,69 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,01 - 2,61 (m, 4H), 1,95 - 1,71 (m, 4H) ppm. MS: M/e 383 (M+1)⁺.

Соединение А18:

7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин

Этап А:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (130 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,35 мл, 0,56 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (64 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H_2O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H_2O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении до получения неочищенного продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 691 (M+1)⁺.

Этап В:

7-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (Соединение А18)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (неочищенный) в ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь гасили водн. NaHCO_3 (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и полученную смесь очищали при помощи преп-ТСХ ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (19,75 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 5H), 4,26 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,48 - 2,25 (m, 6H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,51 (m, 4H) ppm. MS: M/e 435 (M+1)⁺.

Соединение А19:

2-бутокс-7-(2-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C по капле добавляли н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем при -78°C добавляли по капле раствор 2-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (81 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл), после добавления смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=20:1~5:1) с получением целевого продукта (67 мг, 37%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 637 (M+1)⁺.

Этап В:

2-бутокси-7-(2-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А19)

Смесь

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (67 мг, 0,11 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого продукта (15 мг, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 - 8,03 (m, 2H), 7,44 - 7,15(m, 5H), 4,55 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,71 - 3,38 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 2,05 - 1,74 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 4H), 1,38 (dt, J = 14,6, 7,4 Гц, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

Соединение А20:

2-бутокси-7-(2-фтор-4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 2-фтор-4-(пирролидин-1-илметил)бензонитрил

К перемешанному раствору 2-фтор-4-формилбензонитрила (447 мг, 3 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли пирролидин (234 мг, 3,3 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением NaBH₃CN (378 мг, 6 ммоль). После добавления реакцию концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением целевого соединения (400 мг, 65,4%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 205 (M+1)⁺.

Этап В: 2-фтор-4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид

К перемешанному раствору продукта этапа А (400 мг, 1,96 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли по капле DIBAL-H (1,2 М, 4 мл, 4,9 ммоль) при -20°C. После добавления реакцию перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили

водн. NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл x3) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/ EtOAc =3:1~1:1) с получением целевого соединения (182 мг, 44,3%) в виде масла светло-желтого цвета. MS: M/e 208 (M+1)⁺.

Этап C:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-фтор-р-4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (0,44 мл, 0,71 ммоль). После перемешивания в течение часа добавляли по капле раствор продукта этапа В (88,7 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc =1:1) с получением целевого соединения (60 мг, 32%). MS: M/e 655 (M+1)⁺.

Этап D:

2-бутоксид-7-(2-фтор-4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A20)

Смесь продукта этапа C (60 мг, 0,092 ммоль) в Et_3SiH /ТФУ (0,5 мл/2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением продукта, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (23 мг, 62,8). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,42 - 2,31 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 6H), 1,42 - 1,36 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение A21:

2-бутоксид-7-(4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A: 4-(3-бромпропокси)бензальдегид

Раствор 4-гидроксибензальдегида (2 г, 16 ммоль), 3-бромпропан-1-ола (2,3 г, 16 ммоль) и трифенилфосфана (6,3 г, 24 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) при 0°C обрабатывали DTAD (5,5 г, 24 ммоль) частями. Реакционную смесь медленно нагревали до кт в течение ночи. Раствор гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали

солевым раствором (20 мл). Органические слои высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=15:1) с получением продукта (1,3 г, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=12,0Гц, 2H), 4,21 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 3,68 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 2H) ppm. MS: M/e 243 (M+1)⁺.

Этап В: 4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)бензальдегид

Смесь 4-(3-бромпропокси)бензальдегида (200 мг, 0,8 ммоль), пиперидина (136 мг, 1,6 ммоль), карбоната натрия (170 мг, 1,6 ммоль) и иодида калия (17 мг, 0,1 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) нагревали при 105°C в течение 4 ч. Раствор охлаждали, гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8%) с получением продукта (190 мг, 93%). MS: M/e 248 (M+1)⁺.

Этап С: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-*f*] [1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)метанол

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутокси-*N,N*-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N₂), добавляли по капле *n*-BuLi (1,6 М, 0,7 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)бензальдегид (148 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут и затем нагревали до кт в течение 1 ч. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органические слои высушивали Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=5%) с получением чистого продукта (140 мг, 37%). MS: M/e 695 (M+1)⁺.

Этап D: 2-бутокси-7-(4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)бензил)имидазо[2,1-*f*] [1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A21)

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-*f*] [1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)метанолтриэтилсилана (140 мг, 0,2 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) и триэтилсилана (1 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали до получения осадка, который ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8%) с получением продукта (35 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 6,84 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 4,20 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,97 - 3,95 (m, 2H), 2,49 - 2,20 (m, 4H), 2,18 - 1,75 (m,

3H), 1,67 - 1,38 (m, 11H), 0,91 (t, $J=7,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 439 ($M+1$)⁺.

Соединение A22:

2-бутоксиг-7-(4-(3-морфолинопропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-(3-морфолинопропокси)бензальдегид

Смесь 4-(3-бромпропокси)бензальдегида (300 мг, 1,2 ммоль), морфолина (209 мг, 2,4 ммоль) и карбоната калия (193 мг, 2,4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали при 80 °С в течение ночи. Раствор охлаждали, концентрировали, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8%) с получением продукта в виде бесцветного масла (260 мг, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,13 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 4H), 2,44 - 2,36 (m, 6H), 1,99 - 1,87 (m, 2H) ppm. MS: M/e 250 ($M+1$)⁺.

Этап В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-морфолинопропокси)фенил)метанол

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78 °С (продуваемом N₂) добавляли по капле *n*-BuLi (1,6 М, 0,7 мл). После перемешивания при -78 °С в течение 30 минут добавляли 4-(3-морфолинопропокси)бензальдегид (150 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, и затем нагревали до кт в течение 1 часа. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=6%) с получением чистого продукта (190 мг, 71%). MS: M/e 697 ($M+1$)⁺.

Этап С:

2-бутоксиг-7-(4-(3-морфолинопропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A22)

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-морфолинопропокси)фенил)метанола (190 мг, 0,27 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) нагревали при 80 °С в течение 1 ч. После концентрации трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к осадку и смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. Растворитель выпаривали до получения осадка, который ошелачивали раствором NaHCO₃, этилацетата (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при

помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8%) с получением продукта (84 мг, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 6,83 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 4,20 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 3,55 (t, *J*=4,0Гц, 4H), 2,40 - 2,34 (m, 6H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,68 - 1,63 (m, 2H), 1,43 - 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, *J*=8,0Гц, 3H) ppm. MS: *M/e* 441 (*M*+1)⁺.

Соединение A23:

2-бутокси-7-(3-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-а мин

Этап А:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(3-(диметиламино)пропокси)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутокси-*N,N*-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амина (180 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N₂, добавляли *n*-BuLi (1,6 М, 0,54 мл, 0,86 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-(3-(диметиламино)пропокси)бензальдегид (71 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл X 3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: *M/e* 655 (*M*+1)⁺.

Этап В:

2-бутокси-7-(3-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-а мин

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(3-(диметиламино)пропокси)фенил)метанола (неочищенный) в ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь гасили водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл X 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ с ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (18,32 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (t, *J*= 8Гц, 1H), 6,91 (d, *J*= 8Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (d, *J*= 8Гц, 1H), 4,21 (t, *J*= 8Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,00 (t, *J*= 8Гц, 2H), 3,17 (t, *J*= 8Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,93

(t, $J = 8$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 ($M+1$)⁺.

Соединение A24:

2-бутоксид-7-(3-(3-(диметиламино)пропокси)-4-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(3-(диметиламино)пропокси)-4-фторфенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (257 мг, 0,49 ммоль в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,76 мл, 1,22 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-(3-(диметиламино)пропокси)-4-фторбензальдегид (110 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 673 ($M+1$)⁺.

Этап В:

2-бутоксид-7-(3-(3-(диметиламино)пропокси)-4-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A24)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-(3-(диметиламино)пропокси)-4-фторфенил)метанола (неочищенный) в ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь гасили водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (43,52 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 4,20 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,08 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 3,15 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 8$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 417 ($M+1$)⁺.

Соединение A25:

2-бутоксид-7-((4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли по капле н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 1 ч. Затем при -78°C добавляли по капле раствор 4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбальдегида (114 мг, 0,4278 ммоль) в ТГФ (2 мл) после добавления смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=20:1~5:1) с получением титульного продукта (103 мг, 51%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 713 (M+1)⁺.

Этап В:

2-бутокси-7-((4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А25)

Смесь

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанола (103 мг, 0,1447 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого продукта (50 мг, 75,63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,80 (br,s, 1H), 8,13(1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 - 7,54 (m, 6H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 4,39 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 2H), 2,08 - 2,03 (m, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 457 (M+1)⁺.

Соединение А26:

2-бутокси-7-(2-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 2-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензонитрил

К перемешанному раствору 2-фтор-5-формилбензонитрила (447 мг, 3 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли пирролидин (234 мг, 3,3 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 2 часов с последующим добавлением NaBH₃CN (378 мг, 6 ммоль). После добавления реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением

целевого соединения (350 мг, 57,2%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 205 (M+1)⁺.

Этап В: 2-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид

К перемешанному раствору продукта этапа А (350 мг, 1,7 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -20°C добавляли по капле DIBAL-H (1,2 М, 3,57 мл, 4,3 ммоль). После добавления реакцию перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили водн. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=3:1~2:1) с получением целевого соединения (180 мг, 51,1%) в виде масла светло-желтого цвета. MS: M/e 208 (M+1)⁺.

Этап С:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли по капле n-BuLi (0,44 мл, 0,71 ммоль). После перемешивания в течение часа добавляли по капле раствор продукта этапа В (88,7 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением целевого соединения (55 мг, 29,4%). MS: M/e 655 (M+1)⁺.

Этап D:

2-бутоксид-7-(2-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A26)

Смесь продукта С (55 мг, 0,084 ммоль) в Et₃SiH/ТФУ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (20 мг, 59,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13(s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 - 7,04 (m, 3H), 4,18 - 4,13 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 4H), 1,66 - 1,61 (m, 6H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение A27:

2-бутоксид-7-(2-фтор-5-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 2-(3-(диметиламино)пропокси)бензальдегид

Смесь 2-гидроксибензальдегид (1,73 г, 10 ммоль), 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорид (1,74 г, 1,1 ммоль) и K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=5:1~100% EtOAc) с получением целевого соединения (1,96 г, 76%) в виде масла светло-желтого цвета. MS: M/e 208 (M+1)⁺.

Этап В:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-(3-(диметиламино)пропокси)фенил)метанол

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 0,44 мл, 0,71 ммоль). После перемешивания в течение часа добавляли по капле раствор продукта этапа А (88,7 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ ($CH_2Cl_2/MeOH=10:1$) с получением целевого соединения (62 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 655 (M+1)⁺.

Этап С:

2-бутоксид-7-(2-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А27)

Смесь продукта Этапа В (62 мг, 0,095 ммоль) в $Et_3SiH/ТФУ$ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (24 мг, 63,4%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,85 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,21 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,23 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,85 - 1,61 (m, 4H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение А28:

2-бутоксид-7-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензальдегид

Раствор 4-(3-бромпропокси)бензальдегида (300 мг, 1,2 ммоль), пирролидина (170 мг, 2,4 ммоль), карбоната натрия (254 мг, 2,4 ммоль) и иодида калия (17 мг, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Раствор концентрировали, обрабатывали водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8%) с получением продукта (200 мг, 70%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 234 (M+1)⁺.

Этап В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)фенил)метанол

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (210 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N₂), добавляли по капле n-BuLi (1,6 M, 0,7 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 минут добавляли 4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензальдегид (140 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение 1 ч. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи Combiflash (ДХМ:MeOH=7%) и преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=6:1) с получением чистого продукта (108 мг, 40%). MS: M/e 681 (M+1)⁺.

Этап С:

2-бутоксид-7-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А28)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)фенил)метанола (108 мг, 0,16 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. После концентрации трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к осадку, и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением осадка, которые ощелачивали NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=18%) с получением продукта (25 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,20 (t, J=8,0Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (t, J=8,0Гц, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,88 - 1,81 (m, 2H),

1,70 - 1,63 (m, 6H), 1,43 - 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, $J=8,0$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 425 (M+1)⁺.

Соединение A29:

2-бутокси-7-(4-(3-(диэтиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-(3-(диэтиламино)пропокси)бензальдегид

DEAD (1 г, 6 ммоль) добавляли по капле к раствору 4-гидроксibenзальдегида (0,5 г, 4 ммоль), 3-(диэтиламино)пропан-1-ола (0,5 г, 4 ммоль) и трифенилфосфана (1,6 г, 6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=80%) с получением продукта (0,4 г, 42%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 236 (M+1)⁺.

Этап В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(диэтиламино)пропокси)фенил)метанол

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (8 мл) (продуваемому N₂) при -78°C добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 0,6 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 4-(3-(диэтиламино)пропокси)бензальдегид (134 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, и затем нагревали до кт в течение 1 часа. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8%) и преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=7:1) с получением чистого продукта (150 мг, 58%). MS: M/e 683 (M+1)⁺.

Этап С:

2-бутокси-7-(4-(3-(диэтиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A29)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(диэтиламино)пропокси)фенил)метанола (150 мг, 0,22 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. После концентрации трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к осадку, и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением осадка, который ощелачивали при помощи NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=7:1) с получением продукта (50 мг, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ

8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 4,20 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,02 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,13 (s, 6H), 2,08 (br,s, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,20 (t, $J=8,0$ Гц, 6H), 0,93 (t, $J=8,0$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 427 ($M+1$)⁺.

Соединение А30:

2-бутоксиг-7-((4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

А:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксигимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляли по капле н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем при -78°C добавляли по капле раствор 4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (114 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл) после добавления смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл х3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=20:1~5:1) с получением титульного продукта (124 мг, 61%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 713 ($M+1$)⁺.

Этап В:

2-бутоксиг-7-((4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А30)

Смесь

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксигимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанола (124 мг, 0,17 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением 2-бутоксиг-7-((4'-(пирролидин-1-илметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (58 мг, 73 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,74 (br,s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,38 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 4H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,4$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 457 ($M+1$)⁺.

Соединение А31:

7-(4-(3-аминопропокси)бензил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил(3-(4-формилфенокси)пропил)карбамат

К раствору 4-гидроксibenзальдегида (1,22 г, 10 ммоль), трет-бутил(3-гидроксипропил)карбамата (2,62 г, 15 ммоль) и PPh_3 (3,93 г, 15 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли по капле DIAD (7,57 г, 15 ммоль, 40% в толуольном растворе). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь разводили водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл x2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (2,53 г, 90%). MS: M/e 224 (M+H - t-Bu)⁺.

Этап В:

Трет-бутил(3-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)пропил)карбамат

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,9 мл, 1,42 ммоль) и поддерживали температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле смесь продукта этапа А (238 мг, 0,855 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/3) с получением целевого соединения (100 мг, неочищенное). MS: M/e 727 (M+1)⁺.

Этап С:

7-(4-(3-аминопропокси)бензил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А31)

К смеси продукта этапа В (100 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et_3SiH (1 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (3 мл) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (50 мл x 2), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (30 мг, 15% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (s,

¹H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,97 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,05 – 2,90 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,86 – 1,59(m, 4H), 1,49 – 1,35 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H) ppm. MS: *M/e* 371 (*M*+1)⁺.

Соединение А32: 2-бутоксид-7-((6-(3-(диметиламино)пропокси)5буридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]5буридин-4-амин

Этап А: 6-(3-(диметиламино)пропокси)никотинальдегид

DEAD (2,1 г, 12 ммоль) добавляли по капле к раствору 6-гидроксиникотинальдегида (1 г, 8,1 ммоль), 3-(диметиламино)пропан-1-ола (837 мг, 8,1 ммоль) и трифенилфосфана (3,1 г, 12 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Раствор гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ЭА к ДХМ:MeOH=10%) с получением продукта (0,5 г, 30%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,95 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=4,0Гц, 1H), 8,10 (dd, *J*=8,0, 4,0Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=8,0Гц, 1H), 4,40 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 2,37 - 2,35 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,88 -1,85 (m, 2H) ppm. MS: *M/e* 209 (*M*+1)⁺.

Этап В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(3-(диметиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метанол

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (420 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (12 мл) при -78°C (продуваемому N₂) добавляли по капле *n*-BuLi (1,6 М, 1,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 6-(3-(диметиламино)пропокси)никотинальдегид (250 мг, 1.2 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, и затем нагревали до кт в течение ночи. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=8%) с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (133 мг, 46%). MS: *M/e* 656 (*M*+1)⁺.

Этап С:

2-бутоксид-7-((6-(3-(диметиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А32)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(3-(димети

ламино)пропоксипиридин-3-ил)метанола (78 мг, 0,12 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) и триэтилсилана (2 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. После концентрации к осадку добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением осадка, которые ощелачивали при помощи NaHCO_3 , экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=8:1) с получением продукта (10 мг, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,13 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,75 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 4,27 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 4,20 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,14 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,93 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 3H) ppm. MS: M/e 400 (M+1)⁺.

Соединение A33:

2-бутоксипиридин-7-(4-(пиперидин-4-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: метил-4-((диэтоксифосфорил)метил)бензоат

Раствор метил-4-(бромметил)бензоата (5,5 г, 24 ммоль) в триэтилфосфите (15 мл) перемешивали при 115°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (6,16 г, 90%). MS: M/e 287 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)бензилиден)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору продукта этапа А (6,16 г, 21,54 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по капле LDA (12 мл, 23,69 ммоль) при -70°C. После перемешивания при данной температуре в течение 30 мин добавляли раствор трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4,7 г, 23,69 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (80 мл x2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (4,5 г, 63%). MS: M/e 276 (M+H-tBu)⁺.

Этап С: трет-бутил 4-(4-(метоксикарбонил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору продукта этапа В (4,5 г, 13,6 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли 10% Pd/C (450 мг). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (баллон) в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением целевого соединения (4 г, 88%). MS: M/e 278 (M+H-tBu)⁺.

Этап D: трет-бутил-4-(4-(гидроксиметил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору LiAlH_4 (273 мг, 7,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли по капле

продукт этапа С (2 г, 6 ммоль) в ТГФ (10 мл). После добавления полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным (0,3 мл), 10% раствором NaOH (0,3 мл) и водой (0,9 мл). Полученную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением целевого соединения (1,65 г, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 7,28 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,06 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,53 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 5H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Этап E: трет-бутил-4-(4-формилбензил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору продукта этапа D (1,65 г, 5,4 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (4,58 г, 10,8 ммоль) при 0°C несколькими частями. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором K₂CO₃, фильтровали через целитовую прокладку, промывали ЭА (50 мл). Фильтрат промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (475 мг, 29%). MS: M/e 248 (M+H-tBu)⁺.

Этап

F:

трет-бутил-4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)бензил)пиперидин-1-карбоксилат

К

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,6 мл, 0,95 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле смесь продукта этапа E (172 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/2) с получением целевого соединения (60 мг, неочищенный). MS: M/e 751 (M+1)⁺.

Этап

G:

2-бутоксид-7-(4-(пиперидин-4-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A33)

К смеси продукта этапа F (60 мг, 0,08 ммоль) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH (0,5 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фразу ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (4 мг, 3% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,00 (d, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,53 - 2,49 (m, 2H), 2,44 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,75 - 1,49 (m, 5H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

Соединение А34:

2-бутокси-7-((5-хлор-6-(3-(диметиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 5-хлор-6-(3-(диметиламино)пропокси)никотинальдегид

К раствору 5,6-дихлорникотинальдегида (1,76 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (1,65 г, 12 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли 3-(диметиламино)пропан-1-ол (1,13 г, 11 ммоль). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x2). Комбинированные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи флеш-хроматографии с получением целевого соединения (0,5 г, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,56 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,15 - 2,03 (m, 2H) ppm. MS: M/e 243 (M+1)⁺.

Этап В:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-хлор-6-(3-(диметиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метанол

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,6 мл, 0,95 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле смесь продукта этапа А (138 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл x2), промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1) с получением целевого соединения (60 мг, неочищенный). MS: M/e 690 (M+1)⁺.

Этап

С:

2-бутокси-7-((5-хлор-6-(3-(диметиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А34)

К смеси продукта этапа В (60 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH

(0,5 мл) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (3 мл) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (50 мл x 2), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (8 мг, 5% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,38 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,28 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,59 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,56 - 1,43(m, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 434 (M+1)⁺.

Соединение

A35:

2-бутоксиг-7-(4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-фторфенил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляли по капле н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 1 ч. Затем раствор 4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-фторбензальдегида (96 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле при -78°C, затем смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=20:1~5:1) с получением продукта (136 мг, 70,86%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 673 (M+1)⁺.

Этап

B:

2-бутоксиг-7-(4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A35)

Смесь

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-фторфенил)метанола (136 мг, 0,2 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (34 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-*d*₆) δ 9,36 (br,s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 4H), 3,20 (dd, *J* = 15,2, 5,5 Гц, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,8 Гц, 6H), 2,09 (dt, *J* = 12,3, 6,1 Гц, 2H), 1,76 - 1,57 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 417 (M+1)⁺.

Соединение

A36:

2-бутоксиг-7-(4-(3-(диметиламино)пропокси)-2-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(диметиламино)пропокси)-2-фторфенил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл), при -78°C добавляли по капле н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем при -78°C добавляли по капле раствор 4-(3-(диметиламино)пропокси)-2-фторбензальдегида (96 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл), после добавления смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 3 часов. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл х3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (ДХМ/MeOH=20:1~5:1) с получением продукта (107 мг, 55,8%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 673 (M+1)⁺.

Этап

B:

2-бутоксиг-7-(4-(3-(диметиламино)пропокси)-2-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A36)

Смесь

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(3-(диметиламино)пропокси)-2-фторфенил)метанола (107 мг, 0,16 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением титльного продукта (48 мг, 72,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,37 - 7,07 (m, 2H), 6,82 (dd, *J* = 11,9, 2,1 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,74 - 1,59 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 417 (M+1)⁺.

Соединение

A37:

7-((6-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)карбамат

K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорникотинальдегида (1,41 г, 10 ммоль) и трет-бутил(2-гидроксиэтил)карбамата (1,61 г, 10 ммоль) в DMA (20 мл), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили H_2O (10 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (20 мл x4). Собранные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (120 мг, 4%). MS: M/e 267 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)карбамат

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (158 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,38 мл, 0,6 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65 °C. Спустя 10 мин добавляли по капле раствор продукта этапа А (120 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при -70 °C в течение 20 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (5 мл x3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением целевого соединения (80 мг, 37%). MS: M/e 714 (M+1)⁺.

Этап С: 7-((6-(2-аминоэтокси)пиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А37)

К смеси продукта этапа В (80 мг, 0,11 ммоль) в ТФУ (1 мл) добавляли Et_3SiH (1 мл). Реакцию нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали до сухости и осадок обрабатывали ТФУ (2 мл). Реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ошелачивали раствором $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением титульного продукта (12 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12(s, 1H) 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25(s, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,06 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 4H), 0,98 (t, J = 8,0 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 358 (M+1)⁺.

Соединение А38: 7-(4-(((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил(1R,5S)-3-(3-фтор-4-формилфенокси)-8-азабицикло[3.2.1]октане-8-карбоксилат

DIAD (3,8 мл, 7,2 ммоль) добавляли по капле к раствору 2-фтор-4-гидроксibenзальдегида (500 мг, 3,6 ммоль), трет-бутил(1R,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (817 мг, 3,6 ммоль) и трифенилфосфана (1,8 г, 7,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Раствор гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=10%) с получением продукта (330 мг, 27%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,21 (s, 1H), 7,83 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,72 (dd, J=8,0, 4,0Гц, 1H), 6,57 (dd, J=12, 4,0Гц, 1H), 4,70 (t, J=4,0Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,20 (d, J=12,0Гц, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 6H), 1,49 (s, 9H) ppm. MS: M/e 350 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(1R,5S)-3-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)-8-азабицикло[3.2.1]октане-8-карбоксилат

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°С (продуваемому N₂) добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 0,6 мл). После перемешивания при -78°С в течение 30 мин, добавляли трет-бутил(1R,5S)-3-(3-фтор-4-формилфенокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (199 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение ночи. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=30%) с получением чистого продукта в виде масла красного цвета (190 мг, 63%). MS: M/e 797 (M+1)⁺.

Этап С: 7-(4-(((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А38)

Смесь трет-бутил(1R,5S)-3-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилаттриэтилсилана (190 мг, 0,24 ммоль) в триэтилсилане (3 мл) и трифторуксусной кислоты (3 мл) нагревали при 80°С в течение 2 ч. Раствор концентрировали, добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и нагревали при 80°С в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением осадка, который ощелачивали водн.

NaHCO₃ (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (30 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (t, *J*=8,0Гц, 1H), 6,72 (d, *J*=12,0Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=8,0Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,19 (t, *J*=8,0Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 4H), 1,77 (s, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,68 - 1,64 (m, 4H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 0,92 (t, *J*=8,0Гц, 3H) ppm. MS: *M/e* 441 (*M*+1)⁺.

Соединение

A39:

1-(4-(4-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он

К

смеси

2-бутоксид-7-(4-(пиперазин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,052 ммоль), диметилглицина (5 мг, 0,05 ммоль) и DIEA (12 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли NATU (19 мг, 0,05 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию разводили водой, экстрагировали ДХМ (20 мл x 2), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (2 мг, 8,3%). ¹HЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,34 - 7,24 (m, 5H), 4,28 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,55 - 2,40 (m, 4H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H) ppm. MS: *M/e* 481 (*M*+1)⁺.

Соединение

A40:

2-бутоксид-7-((5-хлор-6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил-4-((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору NaN (0,6 г, 15 ммоль) в ДМА (15 мл) добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,2 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 5-бром-2,3-дихлорпиридина (2,26 г, 10 ммоль) в ДМА (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи под защитой N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл x2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (2,23 г, 57%). MS: *M/e* 335 (*M*+H - *t*-Bu)⁺.

Этап

В:

трет-бутил

4-((3-хлор-5-формилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору продукта этапа А (2,23 г, 5,7 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли по капле

раствор *n*-BuLi (5,3 мл, 8,55 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле ДМФ (500 мг, 6,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (40 мл x 2), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (350 мг, 18%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,49 - 5,41 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm. MS: M/e 341 (M+1)⁺.

Этап

C:

трет-бутил-4-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-хлорпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

К

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор *n*-BuLi (0,6 мл, 0,95 ммоль) поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле смесь продукта этапа В (155 мг, 0,456 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 5 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/2) с получением целевого соединения (80 мг, неочищенный). MS: M/e 788 (M+1)⁺.

Этап

D:

2-бутоксид-7-((5-хлор-6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А40)

К смеси продукта этапа С (80 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранные фракции ошелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (20 мг, 45% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,15 - 5,04 (m, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 432 (M+1)⁺.

Соединение A41:
7-(4-(((1S,4S)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)бензил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил
(1S,4S)-5-(4-формилбензил)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

Смесь 4-(хлорметил)бензальдегида (2 г, 12,9 ммоль), трет-бутил(1S,4S)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (3,06 г, 15,5 ммоль) и K_2CO_3 (3,56 г, 25,8 ммоль) в CH_3CN (30 мл) перемешивали при $50^\circ C$ в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением титульного соединения (3,8 г, выход: 93,1%) в виде масла коричневого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,98 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,53 - 2,38 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 10H) ppm. MS: M/e 317 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил
(1S,4S)-5-(4-(((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)бензил)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли n-BuLi (1,6 M, 0,45 мл) при $-78^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 часа. Затем продукт этапа А (135 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли к системе при $-78^\circ C$. Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl при комнатной температуре. Смесь экстрагировали ЭА (20 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением титульного соединения (140 мг, выход: 63,3%) в виде желтого масла. MS: M/e 764 (M+1)⁺.

Этап С:
7-(4-(((1S,4S)-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)бензил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А41)

К перемешанному раствору продукта этапа В (140 мг, 0,18 ммоль) в Et_3SiH (4 мл) добавляли CF_3COOH (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в

течение 1 часа. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли при CF_3COOH (4 мл). И смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением титального соединения (12 мг, выход: 16,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,19 - 7,97 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 4H), 4,20 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,31 - 3,18 (m, 2H), 3,03 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,68 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 2,36 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 3H), 1,49 - 1,33 (m, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 408 ($M+1$)⁺.

Соединение

A42:

2-бутокси-7-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-бромфенэтил 4-метилбензолсульфонат

К перемешанному раствору 2-(4-бромфенил)этан-1-ола (4 г, 20 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (4,12 г, 20,14 ммоль) и Et_3N (2,18 г, 20,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. К смеси добавляли 1Н водный раствор HCl (40 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта (7,7 г, 100%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап В: 1-(4-бромфенэтил)пирролидин

К перемешанному раствору 4-бромфенэтил-4-метилбензолсульфоната (7 г, 20 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли пиррол (5,6 г, 77 ммоль) и Et_3N (8 г, 80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. К осадку добавляли H_2O (40 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (4,3 г, 86%) в виде желтого масла. MS: M/e 254 ($M+1$)⁺.

Этап С: 4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензальдегид

К перемешанному раствору 1-(4-бромфенэтил)пирролидина (1 г, 4 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденному до -78°C , в атмосфере азота добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексане, 4,4 ммоль, 2,7 мл). После перемешивания в течение 60 мин медленно добавляли раствор ДМФ (876 мг, 12 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую

фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (600 мг, 73,8%). MS: M/e 204 (M+1)⁺.

Этап

D:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)фенил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексане, 0,71 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 минут медленно добавляли раствор 4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензальдегида (87,5 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (80 мг, 43%). MS: M/e 651 (M+1)⁺.

Этап

E:

2-бутокси-7-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A42)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)фенил)метанола (80 мг, 0,123 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et_3SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et_3SiH . К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (14 мг, 29%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,20 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,50 (s, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 6H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

Соединение

A43:

7-(4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)бензил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил(1-(4-формилбензил)пиперидин-4-ил)карбамат

К раствору 4-(бромметил)бензальдегида (0,4 г, 2 ммоль) и DIEA (0,52 г, 4 ммоль) в

ТГФ (10 мл) добавляли трет-бутилпиперидин-4-илкарбамат (0,44 г, 2,2 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (0,6 г, 94%). MS: M/e 319 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил
(1-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрок
си)метил)бензил)пиперидин-4-ил)карбамат

К раствору
7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (380 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1 мл, 1,6 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле смесь продукта этапа А (276 мг, 0,868 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (60 мг, неочищенный). MS: M/e 766 (M+1)⁺.

Этап С:
7-(4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)бензил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ами
н (Соединение А43)

К смеси продукта этапа В (60 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH (0,5 мл). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (7 мг, 2,3% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,19 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,15 - 2,80 (m, 2H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 1,89 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 1,72 - 1,58 (m, 4H), 1,49 - 1,34 (m, 2H), 1,29 - 1,15 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,6 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 410 (M+1)⁺.

Соединение А44:
2-бутокси-7-(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]тр
иазин-4-амин

Этап А: 4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)бензальдегид

К перемешанному раствору 4-(бромметил)бензальдегида (459 мг, 2,3 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли N,N-диметилпирролидин-3-амин (319 мг, 2,8 ммоль) и Et₃N (929 мг, 9,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (100 мг, 18,7%) в виде желтого масла. MS: M/e 233 (M+1)⁺.

Этап В:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-7-бромимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)бутан-2-илиума (150 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C, в атмосфере азота добавляли по капле n-BuLi (1,6 M в гексане, 0,7 ммоль, 0,43 мл). После перемешивания в течение 60 минут медленно добавляли раствор 4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)бензальдегида (80 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (110 мг, 57,8%), который непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 680 (M+1)⁺.

Этап С:
2-бутокси-7-(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А44)

Раствор
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)фенил)метанола (110 мг, 0,162 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (30 мг, 43,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 4H), 4,19 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,38 (dd, J = 14,7, 8,5 Гц, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,81 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 1,72 - 1,53 (m, 3H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 424 (M+1)⁺.

Соединение

A45:

2-бутоксид-7-((5-хлор-6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 3-((5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)окси)-N,N,2,2-тетраметилпропан-1-амин

К перемешанной суспензии NaH (60%, 600 мг, 15 ммоль) в DMA (15 мл) добавляли раствор 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропан-1-ола (1,44 г, 1,1 ммоль) в DMA (2 мл). После перемешивания в течение 30 мин добавляли раствор 5-бром-2,3-дихлорпиридина (2,26 г, 10 ммоль) в DMA (2 мл). После добавления реакцию перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакцию гасили H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=20:1~5:1) с получением целевого соединения (2,3 г, 71,5%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 321 (M+1)⁺.

Этап В: 5-хлор-6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)никотинальдегид

К перемешанному раствору продукта этапа А (961,5 мг, 3 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 2,8 мл, 4,5 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли ДМФ (337 мг, 4,5 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили водн. NH₄Cl, и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=5:1~1:1) с получением целевого соединения (550 мг, 68%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 271 (M+1)⁺.

Этап

С:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-хлор-6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)пиридин-3-ил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 0,44 мл, 0,71 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа добавляли по капле раствор продукта этапа В (115 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (100% EtOAc) с получением целевого соединения (60 мг, 29,3%). MS: M/e 718 (M+1)⁺.

Этап

D:

2-бутоксипиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А45)

К смеси продукта этапа С (70 мг, 0,095 ммоль) в $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TФУ}$ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (20 мг, 54,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 8H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 0,98 - 0,88 (m, 9H) ppm. MS: M/e 462 ($M+1$)⁺.

Соединение

А46:

7-(4-(аминометил)бензил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

А:

трет-бутил

(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)бензил)карбамат

К

раствору

7-бром-2-бутоксипиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (0,5 мл, 0,76 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C . Спустя 1,5 ч раствор трет-бутил(4-формилбензил)карбамата (107 мг, 0,456 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по капле. Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (90 мг, неочищенный). MS: M/e 683 ($M+1$)⁺.

Этап В: 7-(4-(аминометил)бензил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А46)

К смеси продукта этапа А (90 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et_3SiH (0,5 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта (10 мг, 10% в два этапа). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 4H), 4,42 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,50 - 1,30 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 327 ($M+1$)⁺.

Соединение

А47:

2-бутоксипиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-а

мин

Этап А: 4-((4-феноксипиперидин-1-ил)метил)бензальдегид

К раствору 4-(бромметил)бензальдегида (0,4 г, 2 ммоль) и DIPEA (0,36 г, 3 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 4-феноксипиперидин (0,35 г, 2 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию разводили водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи флеш-хроматографии с получением целевого соединения (0,22 г, 37%). MS: M/e 296 (M+1)⁺.

Этап

В:

трет-бутил(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((4-феноксипиперидин-1-ил)метил)фенил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,4 мл, 0,64 ммоль), поддерживая температуру диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли смесь продукта этапа А (100 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/1) с получением целевого соединения (95 мг, неочищенный). MS: M/e 743 (M+1)⁺.

Этап

С:

2-бутокси-7-(4-((4-феноксипиперидин-1-ил)метил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А47)

К смеси продукта этапа В (95 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (3 мл) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (15 мг, 11% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 6H), 6,96 - 6,85 (m, 3H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 4,19 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H),

1,72 - 1,50 (m, 4H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,8$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 487 ($M+1$)⁺.

Соединение

A48:

2-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К суспензии NaH (80 мг, 2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли (5-метилизоксазол-3-ил)метанол (226 мг, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли раствор 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (240 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (200 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Гц, 4H), 6,88 - 6,82 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 2,40 (s, 3H) ppm. MS: M/e 565 ($M+1$)⁺.

Этап

B:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К раствору продукта этапа А (100 мг, 0,177 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,3 мл, 0,44 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле раствор 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (80 мг, 0,424 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (50 мг, неочищенный). MS: M/e 676 ($M+1$)⁺.

Этап

C:

2-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A48)

К смеси продукта этапа В (50 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH (0,5 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали до сухости

и осадок обрабатывали ТФУ (3 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (10 мг, 13% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 7H), 1,75 - 1,62 (m, 4H) ppm. MS: M/e 420 (M+1)⁺.

Соединение A49: 2-бутоксиг-7-(4-(((1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-(((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензальдегид гидрохлорид

Раствор трет-бутил(1R,5S)-3-(3-фтор-4-формилфенокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (330 мг, 1 ммоль) в HCl/диоксане (4M, 4 мл) перемешивали при кт в течение ночи. Раствор концентрировали с получением продукта соли HCl в виде белого твердого вещества (250 мг, 92%). MS: M/e 252 (M+1)⁺.

Этап В: 4-(((1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензальдегид

Иодэтан (156 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору 4-(((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензальдегид гидрохлорида (150 мг, 0,5 ммоль) и K₂CO₃ (138 мг, 1 ммоль) в ТГФ (3 мл) и ДМФ (3 мл). Раствор перемешивали при кт в течение ночи, добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=7:1) с получением чистого продукта (60 мг, 41%). MS: M/e 278 (M+1)⁺.

Этап С: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(((1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторфенил)метанол

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (100 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N₂) добавляли по капле n-BuLi (1,6 M, 0,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 4-(((1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензальдегид (58 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение 2 ч. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл),

экстрагировали этилацетатом (5 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали при помощи Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=8:1) с получением продукта (30 мг, 22%). MS: M/e 725 (M+1)⁺.

Этап D: 2-бутоксиг-7-(4-(((1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A49)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(((1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-2-фторфенил)метанола (28 мг, 0,04 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) нагревали при 80 °С в течение ночи. Растворитель выпаривали до получения осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (15 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,91 (dd, J=12,0, J=4,0Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,20 (t, J=8,0Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 2,34 - 2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 6H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,24 - 1,21 (m, 3H), 0,92 (t, J=8,0Гц, 3H) ppm. MS: M/e 469 (M+1)⁺.

Соединение

A50:

2-бутоксиг-7-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метоксипиридин-2-ил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78 °С и в атмосфере азота добавляли по капле *n*-BuLi (1,6 М в гексане, 0,7 ммоль, 0,43 мл). После перемешивания в течение 60 минут медленно добавляли раствор 5-метоксипиколинальдегида (50 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением титального продукта (200 мг, 100%), который непосредственно применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 585 (M+1)⁺.

Этап

B:

2-бутоксиг-7-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A50)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метоксипиридин-2-ил)метанола (200 мг, 0,28 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (10 мг, 10.8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 329 (M+1)⁺.

Соединение

A51:

2-бутокси-7-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота добавляли по капле n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,7 ммоль, 0,43 мл). После перемешивания в течение 60 минут медленно добавляли раствор 6-метоксипиколинальдегида (50 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением титального продукта (250 мг, 100%) который непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 585 (M+1)⁺.

Этап

B:

2-бутокси-7-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A51)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанола (250 мг, 0,28 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при

помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (25 мг, 27,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,37 (dd, $J = 15,0, 7,5$ Гц, 2H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 329 (M+1)⁺.

Соединение A52: 7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин

Этап A:
7-бром-N2-(фуран-2-илметил)-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин

Раствор
7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,41 ммоль), фуран-2-илметанамин (80 мг, 0,28 ммоль) и DIEA (106 мг, 0,82 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 48 ч. Раствор охлаждали, концентрировали и в дальнейшем очищали при помощи преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=2:1) с получением чистого продукта (70 мг, 31%). MS: M/e 549 (M+1)⁺.

Этап B:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((фуран-2-илметил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К охлажденному раствору
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((фуран-2-илметил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (70 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C (продуваемому N₂) добавляли по капле *n*-BuLi (1,6 M, 0,2 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (37 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, и затем нагревали до кт в течение ночи. Раствор гасили раствором NH₄Cl (2 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=7:1) с получением продукта (15 мг, 18%). MS: M/e 660 (M+1)⁺.

Этап C:
7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин
(Соединение A52)

Раствор
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((фуран-2-илметил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-

7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (15 мг, 0,02 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Раствор выпаривали до получения осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (5 мг, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,86 (br,s, 1H), 7,86 (br,s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 7,35 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,31 (d, *J*=8,0Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,35 - 3,31 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,86 - 1,81 (m, 2H) ppm. MS: M/e 324 (M+1)⁺.

Соединение

A53:

2-бутокси-7-((6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)никотинитрил

К перемешанной суспензии NaN (60%, 600 мг, 15 ммоль) в ДМА (15 мл) добавляли раствор 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропан-1-ола (1,44 г, 1,1 ммоль) в ДМА (2 мл). После перемешивания в течение 30 мин добавляли раствор 6-хлорникотинитрила (1,38 г, 10 ммоль) в ДМА (2 мл). После добавления реакцию перемешивали при 80°C в течение ночи реакцию гасили водн. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=20:1) с получением целевого соединения (240 мг, 10,3%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 234 (M+1)⁺.

Этап В: 6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)никотинальдегид

К перемешанному раствору продукта этапа А (233 мг, 1 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли по капле DIBAL-H (1,2 М, 2 мл, 2,5 ммоль) при -20°C. После добавления реакцию перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили водн. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=10:1~2:1) с получением целевого соединения (120 мг, 50,8%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 237 (M+1)⁺.

Этап

С:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)пиридин-3-ил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле *n*-BuLi (1,6 М, 0,44 мл, 0,71 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение часа добавляли по капле раствор продукта этапа В

(115 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили нас. водн. раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (100% EtOAc) с получением целевого соединения (45 мг, 23%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 684 (M+1)⁺.

Этап

D:

2-бутоксиг-7-((5-хлор-6-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A53)

К смеси продукта этапа С (45 мг, 0,066 ммоль) в $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TФУ}$ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (10 мг, 35,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,19 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,18 (s, 8H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 9H) ppm. MS: M/e 428 (M+1)⁺.

Соединение

A54:

2-изобутоксиг-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

7-бром-2-изобутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Натрий (1 г) добавляли к перемешанному 2-метилпропан-1-олу (10 г) несколькими порциями. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Вышеуказанный чистый раствор добавляли в 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (0,25 г, 0,51 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения смесь гасили H_2O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органическую фазу промывали H_2O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали при помощи флеш-хроматографии на колонке с 0-20% ЭА в ПЭ с получением продукта (0,18 г, 67%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 526 (M+1)⁺.

Этап

B:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-изобутоксигимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-изобутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

(180 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли n-BuLi (1,6 М,

0,54 мл, 0,86 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (97 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H_2O (20 мл) затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H_2O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 637 (M+1)⁺.

Этап

C:

2-изобутоксид-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A54)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-изобутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (неочищенный) в ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в ЭА (30 мл) и промывали водн. NaHCO_3 (нас., 25 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ с ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (13,83 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,49 - 7,42 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,04 (d, $J = 4$ Гц, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 7H), 1,02 (d, $J = 8$ Гц, 6H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

Соединение

A55:

2-бутоксид-7-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

трет-бутил(2-бутоксид-7-(гидрокси(3-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат

К

раствору

трет-бутил(2-бутоксид-7-(гидрокси(3-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (0,4 мл, 0,6 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C . Спустя 1 ч добавляли по капле раствор 3-метоксипиколинальдегида (55 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали соевым раствором,

высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (20 мг, неочищенный). MS: M/e 545 (M+1)⁺.

Этап

B:

2-бутоксигидрокси-7-((3-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A55)

К смеси продукта этапа A (20 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et_3SiH (0,5 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением титульного продукта (8 мг, 6% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,0, 5,4$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 329 (M+1)⁺.

Соединение

A56:

(4-амино-2-бутоксигидроксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(3-метоксипиридин-2-ил)метанол

К

смеси

трет-бутил(2-бутоксигидрокси-7-((гидрокси(3-метоксипиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (35 мг, неочищенный) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1 мл) и Et_3SiH (1 мл). Реакцию нагревали при 40°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением титульного продукта (20 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,66 - 1,52 (m, 2H), 1,45 - 1,26 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 345 (M+1)⁺.

Соединение

A57:

метил-5-((4-амино-2-бутоксигидроксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-(3-(диметиламино)пропокси)бензоат

Этап A: метил-2-(3-(диметиламино)пропокси)-5-формилбензоат

Смесь метил-5-формил-2-гидроксибензоата (500 мг, 2,7 ммоль), 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амингидрохлорида (512 мг, 3,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,7 г, 5,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Раствор элюировали водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=10%, с 10% NH_3 .MeOH) с получением продукта (400 мг, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,20 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,42 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,91 - 1,85 (m, 2H) ppm. MS: M/e 266 (M+1)⁺.

Этап В:
метил-5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-(3-(диметиламино)пропокси)бензоат

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N²), добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 0,5 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли метил-2-(3-(диметиламино)пропокси)-5-формилбензоат (115 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение 2 ч. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=7:1) с получением продукта (54 мг, 27%). MS: M/e 713 (M+1)⁺.

Этап С:
метил-5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-(3-(диметиламино)пропокси)бензоат (Соединение А57)

Раствор метил-5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-(3-(диметиламино)пропокси)бензоата (54 мг, 0,08 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (23 мг, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,50 (br,s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,0Гц, 1H), 4,20 (t, J=8,0Гц, 2H), 4,12 - 4,09 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 2,82 (d, J=4,0Гц, 6H), 2,14 - 2,10 (m, 2H), 1,70 - 1,65 (m, 2H), 1,43 - 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, J=8,0Гц, 3H) ppm. MS: M/e 457 (M+1)⁺.

Соединение А58:
2-бутокси-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

K₂CO₃ (5,52 г, 40 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорникотинальдегида (2,82 г, 20 ммоль) и трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (4,2 г, 24 ммоль) в ДМА (40 мл), реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили H₂O (40 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (40 мл X 3).

Собранные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (560 мг, 10%) MS: M/e 281 (M+1)⁺.

Этап

В:

трет-бутил(2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (158 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (0,28 мл, 0,45 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65 °C. Спустя 10 мин раствор продукта этапа А (126 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по капле. Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением целевого соединения (200 мг, 91%). MS: M/e 728 (M+1)⁺.

Этап

С:

2-бутокси-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А58)

К смеси продукта этапа В (180 мг, 0,25 ммоль) в ТФУ (1 мл) добавляли Et_3SiH (1 мл). Реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок обрабатывали ТФУ (1 мл). Реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением титульного продукта (20 мг, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11(s, 1H) 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25(s, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,40 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,28 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,99 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 4H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J = 6,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 372 (M+1)⁺.

Соединение

А59:

N-(2-((5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)-N-метилацетамид

 Ac_2O

(4 мг,

0,04

ммоль)

добавляли

к

раствору

2-бутокси-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (11 мг, 0,03 ммоль) и Et_3N в ДХМ (0,5 мл), реакционную смесь перемешивали при

0°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ошелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением титульного продукта (10 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11(s, 1H) 7,50 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,31(s, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,33 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 3H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,98 (t, J = 6,0 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 414 (M+1)⁺.

Соединение

A60:

2-бутоксид-7-(4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 2-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)бензальдегид гидрохлорид

Раствор трет-бутил-3-(3-фтор-4-формилфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,6 ммоль) в HCl/диоксане (4M, 3 мл) высушивали при кт в течение ночи. Раствор концентрировали с получением продукта соли HCl в виде белого твердого вещества (400 мг, 100%). MS: M/e 210 (M+1)⁺.

Этап В: 4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензальдегид

Иодэтан (500 мг, 1,6 ммоль) добавляли к смеси 2-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)бензальдегид гидрохлорида (400 мг, 1,6 ммоль) и K₂CO₃ (442 мг, 3,2 ммоль) в ДМФ (10 мл). Раствор перемешивали при кт в течение ночи, элюировали водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=1:1 к ЭА) с получением чистого продукта (133 мг, 34%). MS: M/e 238 (M+1)⁺.

Этап

С:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-2-фторфенил)метанол

К

охлажденному

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (100 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N₂) добавляли по капле n-BuLi (1,6 M, 0,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензальдегид (68 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение 2 ч. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл), экстрагировали

этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=8:1) с получением продукта (78 мг, 60%). MS: M/e 685 (M+1)⁺.

Этап D: 2-бутоксид-7-(4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-2-фторбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A60)

Раствор

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((1-этилпирролидин-3-ил)окси)-2-фторфенил)метанола (78 мг, 0,1 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали до получения осадка, который очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=8:1) с получением продукта (18 мг, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,75 (dd, J=12,0Гц, J₂=4,0Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,0Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,19 (t, J=8,0Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 3H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,02 (t, J=8,0Гц, 3H), 0,92 (t, J=8,0Гц, 3H) ppm. MS: M/e 429 (M+1)⁺.

Соединение

A61:

2-бутоксид-7-(2-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A: трет-бутил 3-(3-фтор-4-формилфенокси)пирролидин-1-карбоксилат

Раствор 2-фтор-4-гидроксибензальдегид (1 г, 7,1 ммоль), трет-бутил-3-бромпирролидин-1-карбоксилата (2,7 г, 10,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,6 г, 14,2 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Раствор фильтровали и к фильтрату добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=20%) с получением продукта в виде бесцветного масла (1,1 г, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,83 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,0, 4,0Гц, 1H), 6,62 (dd, J=12,0, 4,0Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 4H), 2,20 (d, J=8,0Гц, 2H), 1,48 (s, 9H) ppm. MS: M/e 310 (M+1)⁺.

Этап B: трет-бутил-3-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)пирролидин-1-карбоксилат

К охлажденному раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N_2) добавляли по капле n-BuLi (1,6 M, 0,5 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, добавляли трет-бутил-3-(3-фтор-4-формилфенокси)пирролидин-1-карбоксилат (132 мг, 0,43 ммоль) в

ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, и затем нагревали до кг в течение ночи. Раствор гасили раствором NH_4Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до получения неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали CombiFlash (ПЭ:ЭА=1:1) с получением продукта (110 мг, 51%). MS: M/e 757 (M+1)⁺.

Этап

C:

2-бутоксид-7-(2-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А61)

Раствор

трет-бутил-3-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,15 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали до получения осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (33 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (t, J=8,0Гц, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,19 (t, J=8,0Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 3H), 1,98 - 1,95 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 3H), 1,41 - 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, J=8,0Гц, 3H) ppm. MS: M/e 401 (M+1)⁺.

Соединение

A62:

7-(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензальдегид

К раствору 4-(бромметил)бензальдегида (200 мг, 1 ммоль) и K_2CO_3 (200 мг, 1,5 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли 1H-1,2,4-триазол (75 мг, 2,2 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали. Концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (130 мг, 69%). MS: M/e 188 (M+1)⁺.

Этап

B:

(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)фенил)(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанол

К

раствору

7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (0,48 мл, 1,6 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч смесь продукта этапа А (107 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по капле. Полученную смесь перемешивали

при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (40 мл x2), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (130 мг, неочищенный). MS: M/e 635 ($M+1$)⁺.

Этап

C:

7-(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A62)

К смеси продукта этапа B (60 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et_3SiH (0,5 мл). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухости и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ошелачивали раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (25 мг, 17% в два этапа). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,62 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 379 ($M+1$)⁺.

Соединение

A63:

2-бутокси-7-(4-(3-(метиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A: трет-бутил(3-(4-формилфенокси)пропил)(метил)карбамат

К раствору 4-гидроксibenзальдегида (0,61 г, 5 ммоль), трет-бутил(3-гидроксипропил)(метил)карбамата (0,95 г, 5 ммоль) и PPh_3 (1,96 г, 7,5 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле 40% DIAD в растворе толуола (3,7 г, 7,5 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (0,71 г, 48%). MS: M/e 238 ($M+H - t\text{-Bu}$)⁺.

Этап

B:

трет-бутил(3-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)пропил)(метил)карбамат

К

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (0,4 мл, 0,57 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C . Спустя 1 ч добавляли по капле

смесь продукта этапа А (168 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/2) с получением целевого соединения (130 мг, неочищенный). MS: M/e 741 (M+1)⁺.

Этап

С:

2-бутоксиг-7-(4-(3-(метиламино)пропокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение А63)

К смеси продукта этапа В (130 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et_3SiH (1 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (60 мл x 2), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (36 мг, 25% в два этапа). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,20 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,63 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 385 (M+1)⁺.

Соединение

А64:

N^2 -(фуран-2-илметил)-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин

Этап А: 7-бром- N_2 -(фуран-2-илметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин

Раствор 7-бром-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (500 мг, 2 ммоль), фуран-2-илметанамина (388 мг, 4 ммоль) и DIEA (516 мг, 4 ммоль) в $n\text{-BuOH}$ (10 мл) в запаянной трубке нагревали при 120°C в течение ночи. После концентрации при пониженном давлении осадок разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=50%) с получением продукта (180 мг, 29%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (br,s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,38 (d, $J=4,0$ Гц, 2H) ppm. MS: M/e 309 (M+1)⁺

Этап

В:

трет-бутил(7-бром-2-((трет-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамат

Раствор 7-бром- N_2 -(фуран-2-илметил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина

(150 мг, 0,5 ммоль), $(\text{Voc})_2\text{O}$ (327 мг, 1,5 ммоль) и ДМАП (31 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при кт в течение ночи. Раствор концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=20%) с получением чистого продукта (270 мг, 91%). MS: M/e 609 (M+1)⁺.

Этап С:
трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(2-((фуран-2-илметил)амино)-7-(гидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат

К охлажденному раствору трет-бутил(7-бром-2-((трет-бутоксикарбонил)(фуран-2-илметил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)(трет-бутоксикарбонил)карбамата (150 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N_2) добавляли по капле n-BuLi (1,6 M, 0,4 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (70 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение ночи. Раствор гасили раствором NH_4Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=7:1) с получением чистого продукта (15 мг, 10%). MS: M/e 620 (M+1)⁺.

Этап D: N^2 -(фуран-2-илметил)-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (Соединение А64)

Триэтилсилан (0,5 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к смеси трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(2-((фуран-2-илметил)амино)-7-(гидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамата (15 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (1 мл) и нагревали при 40°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали до получения осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (3 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,47 - 7,41 (m, 6H), 6,32 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,19 - 3,44 (m, 2H), 3,17 - 3,13 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H) ppm. MS: M/e 404 (M+1)⁺.

Соединение А65:
4-амино-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ол

Этап А:
7-бром-2-(фуран-2-илметокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К перемешанному раствору фуран-2-илметанола (73 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (20 мл)

при 0°C добавляли NaN (80 мг, 2 ммоль, 60% в масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (243 мг, 0,5 ммоль) добавляли к смеси, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Смесь разводили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл X3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (150 мг, 57,4%) в виде твердых веществ белого цвета. MS: M/e 550 (M+1)⁺.

Этап В:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(фуран-2-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-(фуран-2-илметокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (120 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота добавляли по капле n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,55 ммоль, 0,34 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (66 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (30 мг, 20,6%). MS: M/e 661(M+1)⁺.

Этап С:
4-амино-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ол

Раствор
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(фуран-2-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (30 мг, 0,045 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (13 мг, 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,96 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H) ppm. MS: M/e 325 (M+1)⁺.

Соединение A66:
2-бутоксиг-7-(4-(1-метилпирролидин-3-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)метанол

К перемешанному раствору
7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (105 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота добавляли по капле n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,5 ммоль, 0,31 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 4-(1-метилпирролидин-3-ил)бензальдегида (43 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением продукта (30 мг, 23,5%). MS: M/e 638 (M+1)⁺.

Этап B:
2-бутоксиг-7-(4-(1-метилпирролидин-3-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин
(Соединение A66)

Раствор
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)метанола (30 мг, 0,047 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (5 мг, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 4H), 4,20 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,11- 2,95 (m, 1H), 2,82- 2,75 (m, 2H), 2,59 - 5,52 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 3H), 1,42- 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

Соединение A67:
N2-бутил-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин

Этап A:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору

7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле n-BuLi (1,6 М, 0,35 мл, 0,428 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение часа в атмосфере N₂ при -78°C добавляли по капле раствор 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (87,4 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл). После добавления реакцию перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили водн. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением целевого соединения (65 мг, 35,8%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 636 (M+1)⁺.

Этап

B:

N2-бутил-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин

Смесь продукта этапа А (65 мг, 0,102 ммоль) в Et₃SiH/ТФУ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (26 мг, 67,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,72 (br,s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,30 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,38 - 3,26 (m, 2H), 3,16 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 380 (M+1)⁺.

Соединение

A68:

2-(пиридин-3-илметокси)-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пиридин-3-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К суспензии NaN (80 мг, 2 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли пиридин-3-илметанол (218 мг, 2 ммоль). После перемешивания комнатной температуре в течение 30 мин добавляли раствор 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (240 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x2), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (250 мг, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 4H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц 4H), 5,60 (s, 2H), 5,46 (s,

2H), 4,83 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm. MS: M/e 561 (M+1)⁺.

Этап

В:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-3-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К раствору продукта этапа А (250 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,41 мл, 0,66 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле раствор 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (100 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 5 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (80 мг, неочищенный). MS: M/e 672 (M+1)⁺.

Этап

С:

2-(пиридин-3-илметокси)-7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А68)

К смеси продукта этапа В (80 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et₃SiH (1 мл). Реакцию нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ. Собранную фракцию ощелачивали раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (8 мг, 5% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,71 - 2,50 (m, 4H), 1,91 - 1,75 (m, 4H) ppm. MS: M/e 416 (M+1)⁺.

Соединение

А69:

7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

А:

7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Натрий (0,4 г) добавляли к перемешанному 4,4,4-трифторбутан-1-олу (5 г) несколькими порциями. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Брали вышеуказанный прозрачный раствор и добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (0,3 г, 0,61 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения смесь

гасили H₂O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл X 3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали при помощи флеш-хроматографии на колонке 0-15% ЭА в ПЭ с получением продукта (0,2 г, 56%) в виде твердого вещества светло желтого цвета. MS: M/e 580 (M+1)⁺.

Этап В:
(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,54 мл, 0,86 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (97 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл x3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла желтого цвета, которое непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 691 (M+1)⁺.

Этап С:
7-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А69)

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(4,4,4-трифторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (неочищенный) в ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в ЭА (30 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ с ДХМ:MeOH (10:1) с получением продукта (15,11 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 5H), 4,47 - 3,86 (m, 6H), 3,30 - 2,70 (m, 4H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,03 - 1,71 (m, 6H) ppm. MS: M/e 435 (M+1)⁺.

Сединение А70:
7-(3-(аминометил)бензил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А:
3-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)бензонитрил

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,22 мл, 0,35 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. 3-формилбензонитрил (37,4 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле к вышеуказанному раствору. После добавления раствор нагревали до кт и затем перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл X 3). Органическую фазу промывали H₂O (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде полутвердого вещества грязно белого цвета (180 мг), которое непосредственно применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 579 (M+1)⁺.

Этап В:
(3-(аминометил)фенил)(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанол

К перемешанному раствору 3-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)бензонитрила (180 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли LiAlH₄ (24 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при 66°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь вливали в ледяную воду и затем экстрагировали ЭА (15 мл X 2). Органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде полутвердого вещества светложелтого цвета, которое непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 583 (M+1)⁺.

Этап С: 7-(3-(аминометил)бензил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А70)

Раствор (3-(аминометил)фенил)(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метанола (неочищенный) в ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в ЭА (30 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (нас., 25 мл) и солевым раствором (20 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ с

ДХМ:MeOH (10:1) и затем преп-ВЭЖХ с получением продукта (5,04 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,25 - 7,98 (m, 4H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 4,20 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,47 - 1,28 (m, 2H), 0,97 - 0,84 (m, 3H) ppm. MS: M/e 327 (M+1)⁺.

Соединение

A71:

3-(4-(4-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол

Этап А: этил-трет-бутил 4-(4-формилбензил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь 4-(хлорметил)бензальдегида (1,8 г, 11,6 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (2,6 г, 13,9 ммоль) и K_2CO_3 (3,2 г, 23,2 ммоль) в CH_3CN (50 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением титульного соединения (2 г, выход: 56,7%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 305 (M+1)⁺.

Этап В: 4-(пиперазин-1-илметил)бензальдегидгидрохлорид

Продукт этапа А (2 г, 6,6 ммоль) растворяли в HCl/ЭА (4M, 20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок (2HCl соль) в виде твердого вещества желтого цвета, применяемого на следующем этапе непосредственно. MS: M/e 205 (M+1)⁺.

Этап

C:

4-((4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)пиперазин-1-ил)метил)бензальдегид

Смесь продукта этапа В (508 мг, 1,84 ммоль), трет-бутил(3-хлорпропокси)диметилсилана (574 мг, 2,76 ммоль), K_2CO_3 (1,02 г, 7,36 ммоль) и KI (61 мг, 0,37 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением титульного соединения (440 мг, выход: 63,6%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 377 (M+1)⁺.

Этап

D:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-((4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (140 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,21 мл) при -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°С в течение 1 часа. Затем продукт этапа С (150 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ (0,3 мл) добавляли к системе при -78°С. Реакцию перемешивали при -78°С в течение 0,5 ч. Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl при комнатной температуре. Смесь экстрагировали ЭА (10 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением титульного соединения (160 мг, выход: 72,1%) в виде масла желтого цвета. MS: M/e 824 (M+1)⁺.

Этап E:
3-(4-(4-((4-амино-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)бензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол (Соединение A71)

Продукт этапа D (80 мг, 0,10 ммоль) растворяли в Et₃SiH (0,5 мл) и CF₃COOH (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуры в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в CF₃COOH (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°С в течение 3 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением титульного соединения (6,5 мг, выход: 14,4 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,25 - 7,95 (m, 2H), 7,36 - 7,13 (m, 5H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 4H), 2,50 - 2,28 (m, 8H), 1,73 - 1,54 (m, 4H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 1,29 - 1,06 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 454 (M+1)⁺.

Соединение A72:
2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A:
трет-бутил 4-((5-бром-3-метилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору NaN (0,3 г, 7,5 ммоль) в ДМА (15 мл) добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуры в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 5-бром-2-хлор-3-метилпиридина (1,1 г, 5 ммоль) в ДМА (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 80°С в течение ночи под защитой N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл x 2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над

Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (1,3 г, 70%). MS: M/e 371 (M+H)⁺.

Этап В: трет-бутил
4-((5-формил-3-метилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешанному раствору продукта этапа А (1,1 г, 3 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (2,81 мл, 4,5 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч раствор ДМФ (266 мг, 3,6 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по капле и полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (900 мг, 93%). MS: M/e 321 (M+H)⁺.

Этап С:
трет-бутил-4-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (0,6 мл, 0,95 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч смесь продукта этапа В (150 мг, 0,456 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по капле. Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 5 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи CombiFlash с получением целевого соединения (180 мг, неочищенный). MS: M/e 768 (M+1)⁺.

Этап D:
2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А72)

К смеси продукта этапа С (180 мг, неочищенный) в ТФУ (12 мл) добавляли Et₃SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. Осадок добавляли ТФУ (8 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (120 мг, 60% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 - 8,35 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,94 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45

- 7,30 (m, 1H), 5,31 - 5,16 (m, 1H), 4,21 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,35 - 3,05 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 412 ($M+1$)⁺.

Соединение

A73:

(4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-метоксипиридин-2-ил)метанол

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-метоксипиридин-2-ил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле n-BuLi (1,6 M, 0,45 мл, 0,715 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение часа в атмосфере N₂ добавляли по капле раствор 4-метоксибензоальдегида (58,6 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C и реакцию перемешивали в течение 4 часов. Реакцию гасили водн. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением целевого соединения (42 мг, 25%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 585 ($M+1$)⁺.

Этап

B:

(4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-метоксипиридин-2-ил)метанол (Соединение A73)

Смесь продукта этапа А (42 мг, 0,072 ммоль) в ТФУ/Et₃SiH (3 мл/0,5 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (5 мг, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,25 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 6,14 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 345 ($M+1$)⁺.

Соединение

A74:

(4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиридин-2-ил)метанол

Этап

A:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиридин-2-ил)метанол

К

перемешанному

раствору

7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг,

0,572 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,9 мл, 1,43 ммоль). После перемешивания в течение часа в атмосфере N_2 раствор пиколинальдегида (92 мг, 0,856 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле при -78°C и реакцию перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили водн. NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/ EtOAc =3:1) с получением целевого соединения (240 мг, 75,7%) в виде бесцветного сиропа. MS: M/e 585 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап

В:

(4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(пиридин-2-ил)метанол (Соединение А74)

Смесь продукта этапа А (100 мг, 0,18 ммоль) в ТФУ/ Et_3SiH (3 мл/0,5 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (6 мг, 10,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 8,45 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,84 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 1,69 - 1,52 (m, 2H), 1,47 - 1,29 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 315 ($\text{M}+1$)⁺.

Соединение

A75:

2-бутокси-7-(1-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)этил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

А:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К

охлажденному

раствору

7-бром-2-бутокси- N,N -бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемому N_2), добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,6 мл). После перемешивания -78°C в течение 30 мин добавляли 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегид (100 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение 2 ч. Реакцию гасили раствором NH_4Cl (2 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали CombiFlash (ДХМ:MeOH=6%) с получением чистого продукта (170 мг, 70%). MS: M/e 637 ($\text{M}+1$)⁺.

Этап

B:

(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

Реагент Десса-Мартина (229 мг, 0,54 ммоль) добавляли частями к раствору продукта этапа А (170 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C. После перемешивания при кт в течение 4 ч ТСХ показала, что реакция завершена. Раствор гасили раствором NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ДХМ:MeOH=5%) с получением продукта (130 мг, 76%). MS: M/e 635 (M+1)⁺.

Этап

C:

1-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)этан-1-ол

Раствор продукта этапа В (30 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C в атмосфере N₂ обрабатывали по каплям CH₃MgBr (3M в эфире, 0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, и затем гасили раствором NH₄Cl (5 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали солевым раствором (10 мл), высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который непосредственно применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. MS: M/e 651 (M+1)⁺.

Этап D: 2-бутокси-7-(1-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)этил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А75)

Раствор

1-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)-1-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)этан-1-ола (25 мг, 0,04 ммоль) в триэтилсилане (1 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Раствор концентрировали, добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и нагревали при 80 °C в течение ночи. Растворитель выпаривали до получения осадка, который ощелачивали NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой высушивали, концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (6 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,74 (br,s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 5H), 4,48 (q, J=8,0Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,07 - 3,04 (m, 2H), 2,03 - 2,01 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 5H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, J=8,0Гц, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

Соединение

A76:

2-бутокси-7-((1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триаз

ин-4-амин

Этап А: трет-бутил 3-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (2,15 г, 10 ммоль) и CBr_4 (4,98 г, 15 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл). добавляли PPh_3 (3,1 г, 12 ммоль) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/ EtOAc =20:1) с получением целевого соединения (2,3 г, 82,7%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 278 ($M+1$)⁺.

Этап В: трет-бутил 3-((4-формил-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К перемешанной суспензии NaN (60%, 0,6 г, 5 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли раствор 1H-пиразол-4-карбальдегида (0,32 г, 3,3 ммоль) в ДМФ (3 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 ми добавляли раствор продукта этапа А (1,1 г, 4 ммоль) в ДМФ (3 мл). Затем смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/ EtOAc =10:1~1:1) с получением целевого соединения (420 мг, 43,4%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 294 ($M+1$)⁺.

Этап С: трет-бутил 3-((4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,44 мл, 0,71 ммоль). После перемешивания в течение часа раствор продукта этапа В (125 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по капле. Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили нас.водн. раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc =2:1) с получением целевого соединения (70 мг, 33%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. MS: M/e 741 ($M+1$)⁺.

Этап D: 2-бутокси-7-((1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А76)

К смеси продукта этапа С (70 мг, 0,095 ммоль) в Et₃SiH/ТФУ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (24 мг, 63,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,88 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 1H), 1,06 - 0,96 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 385 (M+1)⁺.

Соединение

A77:

7-(((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

А:

трет-бутил

(2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К

перемешанному

раствору

N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (754 мг, 1,64 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) при -78°C добавляли по капле n-BuLi (2,05 мл, 3,28 ммоль). После перемешивания в течение получаса добавляли по капле раствор трет-бутил(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (550 мг, 1,96 ммоль) в ТГФ (5 мл). После добавления реакцию перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили водн. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (30 мл x2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением целевого соединения (256 мг, 21%) в виде сиропа коричневого цвета. MS: M/e 742 (M+1)⁺.

Этап

В:

7-(((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A77)

Смесь продукта этапа А (256 мг, 0,345 ммоль) в ТФУ/Et₃SiH (3 мл/3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (20 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 - 7,94 (m, 4H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,03 - 4,89 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,70 - 1,47 (m, 2H), 1,43 - 1,29 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 386 (M+1)⁺.

Соединение

A78:

7-((5-метил-6-(2-(метиламино)этоксипиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил (2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К перемешанному раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (461 мг, 1 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли по капле n-BuLi (1,25 мл, 2 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение получаса добавляли по капле раствор трет-бутил(2-((5-формил-3-метилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (353 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (2 мл). После добавления реакцию перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водн.NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=5:1~2:1) с получением целевого соединения (340 мг, 45%) в виде сиропа коричневого цвета. MS: M/e 756 (M+1)⁺.

Этап В: 7-((5-метил-6-(2-(метиламино)этоксипиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А78)

Смесь продукта этапа А (340 мг, 0,45 ммоль) в ТФУ/Et₃SiH (3 мл/3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который чищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (42 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58 (br,s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,03-4,94(m, 1H), 4,49 – 4,44 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,38 – 3,29 (m, 2H), 2,64 (t, J = 5,6 Гц, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,71 – 1,48 (m, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,89 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 400 (M+1)⁺.

Соединение А79: 3-((4-амино-7-((6-(2-(метиламино)этоксипиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: гексан-1,3-диол

К перемешанной суспензии ЛАГ (литий аллюмогидрид) (0,76 г, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор метил-3-гидроксигексаноата (1,46 г, 10 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C. После добавления реакцию перемешивали течение 2 ч. Реакцию гасили H₂O (0,76 мл), водн.NaOH (15%, 0,76 мл), затем H₂O (2,28 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке

(петролейный эфир/EtOAc=2:1~1:1) с получением целевого соединения (634 мг, 53,7%) в виде бесцветного масла.

Этап В: 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ол

К перемешанному раствору продукта этапа А (634 мг, 5,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли имидазол (730 мг, 10,74 ммоль), затем по капле добавляли раствор TBS-Cl (730 мг, 4,83 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 0°C . После добавления, реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением осадка, который очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением целевого соединения (1,1 г, 88,2%) в виде бесцветного масла.

Этап

С:

7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К перемешанному раствору продукта этапа В (464 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (60%, 80 мг). После перемешивания в течение 30 мин добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (488 мг, 1 ммоль). После добавления реакцию перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке (петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением целевого соединения (530 мг, 77,5%) в виде бесцветного масла. MS: M/e 684 (M+1)⁺.

Этап

Д:

трет-бутил

(2-((5-((4-бис(3,4-диметоксилбензил)амино)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К

раствору

7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (700 мг, 0,939 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли n-BuLi (1,8 мл, 2,88 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C , добавляли трет-бутил (2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат (400 мг, 1,429 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч -78°C . После завершения реакцию смесь гасили водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с

силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%) с получением титульного соединения (590 мг, 66%). MS: M/e 946 (M+1)⁺.

Этап

E:

3-((4-амино-7-(гидрокси(6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Продукт этапа D (800 мг, 0,846 ммоль) растворяли в ТФУ (9 мл) и H₂O (1 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 35°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли при помощи 1 Н НСl для подведения рН до значения в диапазоне от 2 до 3. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 30 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения рН равного от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (320 мг, неочищенный). MS: M/e 432 (M+1)⁺.

Этап

F:

3-((4-амино-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A79)

Продукт этапа E (320 мг) растворяли в ТФУ (5 мл) и Et₃SiH (5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90 °C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 Н НСl до значения рН равного от 2 до 3. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения рН равного от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 60 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением титульного соединения (15 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,24-5,10 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70-3,56 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,77-1,53 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 416 (M+1)⁺.

Соединение

A80:

7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

трет-бутил

(2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К

раствору

7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]

триазин-4-амина (134 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,3 мл, 0,48 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C . Спустя 1 ч по капле добавляли суспензию трет-бутил (2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (100 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (160 мг, 88%). MS: M/e 756.9 ($M+1$)⁺.

Этап

В:

7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А80)

К смеси продукта этапа А (160 мг, 0,21 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et_3SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (19 мг, 22,6%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,27 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 3H), 3,77 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,64 (dd, $J = 13,6, 6,9$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,66 – 1,61 (m, 1H) ppm. MS: M/e 400 ($M+1$)⁺.

Соединение А81 и Соединение А82: (R или S) 3-((4-амино-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол, и (S или R) 3-((4-амино-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Соединение

А79

3-((4-амино-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (70 мг, 0,168 ммоль) разделяли на два оптических изомера Соединение А81 и соединение А82 при помощи преп-СКФХ с получением соединения А81 (18 мг), и соединения А82 (38 мг). Условия преп-СКФХ приведены ниже.

Колонка	Chiral PAK AD-H
Размер колонки	3 см×25 см, 5 мкм

Мобильная фаза	Гексан (2 mM NH ₃ -MeOH): ИПС = 75: 25
Скорость тока	45 мл/мин
Длина волны	УФ: 220 нм
Температура	25°C

Соединение А 81 (R или S оптический изомер 1): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.65 (d, J = 4.8 Гц, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 416 (M+1)⁺.

Соединение А82 (S или R оптический изомер 2): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,36 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,66 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,77-1,54 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 416 (M+1)⁺.

Соединение А83:
7-(((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А:
N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору пентан-3-ола (88 мг, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (60%, 80 мг, 2 ммоль) при 0 градусов. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (204 мг, 0,5 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 70 градусах в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (220 мг, 95,6%). MS: m/e: 462 (M+1)⁺.

Этап В:
трет-бутил(2-(((5-(((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К раствору
N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (220

мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,44 мл, 0,72 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C . Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (200 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (120 мг, 47%). MS: M/e 742 ($M+1$)⁺.

Этап

C:

7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A83)

К смеси продукта этапа В (120 мг, 0,161 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et_3SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (25 мг, 38,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,11 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,28 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,64 – 1,58 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Гц, 6H) ppm. MS: M/e 386 ($M+1$)⁺.

Соединение

A84:

2-(гексан-3-илокси)-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

2-(гексан-3-илокси)- N,N -бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору гексан-3-ола (102 мг, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (60%, 80 мг, 2 ммоль) при 0 градусов. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. 2-хлор- N,N -бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (204 мг, 0.5 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 70 градусах в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (260 мг, 100%). MS: m/e : 476 ($M+1$)⁺.

Этап

B:

трет-бутил(2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2-(гексан-3-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (260 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 0,44 мл, 0,72 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (200 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (130 мг, 34,4%). MS: M/e 756 (M+1)⁺.

Этап С: 2-(гексан-3-илокси)-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение А84)

К смеси продукта этапа В (130 мг, 0,172 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et₃SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (12 мг, 16,9%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,11 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,89 – 4,83 (m, 1H), 4,30 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,61 – 1,54(m, 4H), 1,38 – 1,26 (m, 2H), 0,87 (t, J = 6,9 Гц, 6H) ppm. MS: M/e 400 (M+1)⁺.

Соединение А85: 3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Этап А: 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил метансульфонат.

К 0°C раствору трет-бутил-(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (3,5 г, 20 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли DIEA (7,8 г, 60 ммоль), а затем добавляли по капле MsCl (3,4 г, 30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и фильтрат разводили ЭА (100 мл), промывали солевым раствором (100 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (ПЭ/ЭА= 3:1) с получением титульного соединения (3,1 г, неочищенный). MS: M/e 254 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил-(2-(4-формилфенокс)этил)(метил)карбамат

Смесь 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этилметанесульффоната (1,5 г, неочищенный), 4-гидроксибензальдегида (800 мг, 6,5 ммоль) и K_2CO_3 (2,5 г, 18,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь разводили ЭА (50 мл), фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (20 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (ПЭ/ЭА= 4:1) с получением титульного соединения (105 мг, выход: 4% в два этапа). MS: M/e 280 (M+1)⁺.

Этап C:
трет-бутил(2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (156 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли n-BuLi (1,6 M, 0,3 мл, 0,48 ммоль) при -78 °C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Затем при -78°C к системе добавляли раствор трет-бутил-(2-(4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (102 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакцию перемешивали в течение 30 мин, и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного соединения (80 мг, выход: 36%). MS: M/e 921 (M+1)⁺.

Этап D: трет-бутил
(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат

Смесь трет-бутил-(2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)этил)(метил)карбамата (60 мг, 0,065 ммоль) и Pd/C (влажный, 60 мг) в MeOH (2 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при кт в течение 2 дней. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением титульного продукта (50 мг, выход: 94%). MS: M/e 815 (M+1)⁺.

Этап E:
3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A85)

Трет-бутил-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)о

кси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат (50 мг, 0,06 ммоль) в ТФУ/Н₂O (9:1, 5 мл) перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакцию концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 2 мл Н₂O. Смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин, затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (20 мл x 2) для удаления примесей. Водный слой ощелачивали водн. NaOH(4M) до pH более 10, экстрагировали ДХМ/ИПС (5:1, 3 мл x 5). Комбинированные экстракты промывали солевым раствором (5 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/MeOH(NH₃)= 10:1) с получением титульного соединения (5 мг, выход: 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,26 – 5,11 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 2H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,75 – 3,54 (m, 2H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,77 – 1,61 (m, 2H), 1,49 – 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 415 (M+1)⁺.

Соединение

A86:

3-((4-амино-7-((6-(3-(метиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Этап А: трет-бутил (3-((5-формилпиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат

Смесь 6-хлорникотинальдегида (400 мг, 2,84 ммоль), трет-бутил (3-гидроксипропил)(метил)карбамата (600 мг, 3,17 ммоль), Pd₂(dba)₃ (180 мг, 0,20 ммоль), RuPhos (187 ммоль, 0,40 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,3 г, 7,0 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Смесь обрабатывали 20 мл ЭА и 20 мл Н₂O. Смесь фильтровали через целитовую прокладку. Водный слой экстрагировали ЭА (20 мл x 2). Комбинированные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (ПЭ/ЭА= 2:1) с получением титульного соединения (490 мг, выход: 59%). MS: M/e 295 (M+1)⁺.

Этап

В:

трет-бутил

3-((5-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат

К

раствору

2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (642 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли n-BuLi (1,6 M, 1,5 мл, 2,4 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Затем при -78°C к системе добавляли раствор трет-бутил(3-((5-формилпиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамата (480 мг, 1,6 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакцию перемешивали в течение 30 мин, и затем нагревали до комнатной

температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного соединения (510 мг, выход: 54%). MS: M/e 936 (M+1)⁺.

Этап C: трет-бутил
3-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат

Смесь трет-бутил-3-((5-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамата (120 мг, 0,128 ммоль) и Pd/C (влажный, 120 мг) в MeOH (4 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при кт в течение 5 дней. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением титульного продукта (100 мг, неочищенный), который непосредственно применяли на следующем этапе. MS: M/e 846 (M+1)⁺.

Этап D: 3-((4-амино-7-(гидрокси(6-(3-(метиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Трет-бутил-3-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат (100 мг, неочищенный) в ТФУ/ H_2O (9:1, 5 мл) перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 2 мл H_2O . Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (5 мл x 2) для удаления примесей. Водный слой ошелачивали водн. NaOH (4M) до pH более 10, экстрагировали ДХМ/ИПС (5:1, 10 мл x 3). Комбинированные экстракты промывали солевым раствором (10 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали с получением титульного соединения (45 мг, неочищенный). MS: M/e 446 (M+1)⁺.

Этап E: 3-((4-амино-7-((6-(3-(метиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение А86)

Смесь 3-((4-амино-7-(гидрокси(6-(3-(метиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ола (45 мг, неочищенный), ТФУ (2,5 мл) и Et_3SiH (2,5 мл)

перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в H₂O (2 мл) и экстрагировали ДХМ (2 мл x 2). Органическую фазу выбрасывали. Неорганическую фазу ошелачивали водн. NaOH (4 М) до рН более 10. Смесь экстрагировали ДХМ/iPrOH (5:1, 3 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл x2), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/MeOH(NH₃)= 9:1) с получением титульного соединения (3,2 мг, выход: 6% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,23 – 5,11 (m, 1H), 4,37 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,6 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 430 (M+1)⁺.

Соединение

A87:

2-(гептан-4-илокси)-7-((6-(2-(метиламино)этоксипиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

2-(гептан-4-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору гептан-4-ола (116 мг, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (60%, 80 мг, 2 ммоль) при 0 градусах. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуры в течение 20 мин. 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (204 мг, 0,5 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 70 градусах в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (160 мг, 65,5%). MS: m/e: 490 (M+1)⁺.

Этап

B:

трет-бутил

(2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К

раствору

2-(гептан-4-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (160 мг, 0,327 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 0,31 мл, 0,5 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил-(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (130 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным

раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл x3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (100 мг, 39,8%). MS: M/e 770 (M+1)⁺.

Этап

C:

2-(гептан-4-илокси)-7-((6-(2-(метиламино)этоксипиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A87)

К смеси продукта этапа В (100 мг, 0,13 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et_3SiH (4 мл), и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (3 мг, 5,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 2H), 8,13 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,61 – 1,54 (m, 4H), 1,42 – 1,33 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Гц, 6H) ppm. MS: M/e 414 (M+1)⁺.

Соединение

A88:

7-((6-(2-(метиламино)этоксипиридин-3-ил)метил)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап

A:

7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору (тетрагидрофуран-2-ил)метанола (204 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (60%, 160 мг, 4 ммоль) при 0 градусах. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (487 мг, 1 ммоль) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 70 градусах в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (440 мг, 79,4%). MS: m/e: 554 (M+1)⁺.

Этап

B:

трет-бутил

(2-((5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К

раствору

7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]

триазин-4-амина (220 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,45 мл, 0,72 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C . Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил-(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (151 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (130 мг, 44,2%). MS: M/e 756 ($M+1$)⁺.

Этап

C:

7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A88)

К смеси продукта этапа В (130 мг, 0,172 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et_3SiH (4 мл), и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (5 мг, 7,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,38 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H), 4,17 (t, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,76 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,72 – 3,62 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,84 (dd, $J = 13,9, 6,8$ Гц, 2H), 1,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H) ppm. MS: M/e 400 ($M+1$)⁺.

Соединение

A89:

(S)-2-(втор-бутокси)-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: 2-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К смеси имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-диона (10 г, 65,8 ммоль), POCl_3 (50 г, 0,33 моль) и толуола (60 мл) добавляли DIPEA (25,5 г, 0,20 ммоль) в течение 30 мин при 60°C . При этом наблюдался экзотермический эффект, и температуру повышали до 90°C . (Твердое вещество постепенно растворяли). После добавления реакцию нагревали до 100°C (внутренняя температура составляла приблизительно 95°C) и перемешивали в течение ночи. Затем реакцию охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в ТГФ (100 мл), затем к смеси по капле добавляли DIPEA (25,5 г, 0,20 ммоль). Данную смесь добавляли к раствору бис(2,4-диметоксибензил)амина (31,3 г, 0,10 моль), K_2CO_3 (18 г, 1,32 моль), ТГФ (260 мл) и воды (260 мл) при 0°C в течение 1 часа. После добавления смесь экстрагировали ЭА (300

мл х3). Комбинированную органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в ЭА (400 мл), смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 1 часа и фильтровали при данной температуре. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. ЭА заменяли MeOH , и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и собирали твердое вещество (грязно-белого цвета). Продукт непосредственно применяли на следующем этапе (20 г, ВЭЖХ: 98,87%, Выход: 54,4%).

Этап

В:

(S)-2-(втор-бутокси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К раствору (S)-бутан-2-ола (236 мг, 3,19 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaNH (128 мг, 3,2 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C . После перемешивания в течение 0,5 ч при 25°C добавляли 2-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (500 мг, 1,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 70°C . После завершения реакцию смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (40%) с получением титульного соединения (540 мг, неочищенный). MS: M/e 508 (M+1)⁺.

Этап

С:

трет-бутил

(2-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((R)-втор-бутокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил) (метил)карбамат

К раствору продукта этапа В (540 мг, 1,06 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,4 мл, 2,24 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C , добавляли трет-бутил(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат (445 мг, 1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C . После завершения реакцию смесь гасили водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (70%) с получением титульного соединения (340 мг, 41%). MS: M/e 788 (M+1)⁺.

Этап

D:

(4-амино-2-((S)-втор-бутокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метанол

Продукт этапа С (340 мг, 0,431 ммоль) растворяли в ТФУ (6 мл) и H_2O (0,6 мл) в

атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 Н НСl до значения рН от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения рН от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (120 мг, неочищенный). MS: M/e 388 (M+1)⁺.

Этап E: (S)-2-(втор-бутокси)-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо [2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A89)

Продукт этапа D (120 мг, 0,31 ммоль) растворяли в ТФУ (4 мл) и Et₃SiH (4 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90 °C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 Н НСl до значения рН от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения рН от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (17 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,99 – 4,94 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,97 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 372 (M+1)⁺.

Соединение A90:
(S)-7-((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо [2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A:
трет-бутил(2-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К раствору (S)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (600 мг, 1,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли n-BuLi (1,4 мл, 2,24 ммоль) в атмосфере N₂ при -78 °C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78 °C добавляли трет-бутил(2-((5-формилпиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат (480 мг, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с

силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (40%) с получением титульного соединения (720 мг, 78%). MS: M/e 802 (M+1)⁺.

Этап

B:

(4-амино-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метанол

Трет-бутил(2-(((5-(((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат (720 мг, 0,898 ммоль) растворяли в ТФУ (9 мл) и H₂O (1 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (30 мл) и водную фазу закисляли 1 Н HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 120 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением титульного соединения (290 мг, неочищенный). MS: M/e 402 (M+1)⁺.

Этап

C:

(S)-7-(((6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A90)

(4-амино-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метанол (290 мг, неочищенный) растворяли в ТФУ (5 мл) и Et₃SiH (5 мл) в атмосфере азота N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 Н HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 120 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 20/1 к 15/1) с получением титульного соединения (70 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,95 (qt, J = 12,0, 6,4 Гц, 1H), 4,37-4,27 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,71-1,55 (m, 1H), 1,54-1,25 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,84 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 386 (M+1)⁺.

Соединение

A91:

3-(((4-амино-7-(3-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил (2-(2-фтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 3-фтор-4-гидроксибензальдегида (280 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (350 мг, 2 ммоль) и PPh₃ (628 мг, 2,4 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (552 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (400 мг, 67,3%). MS: m/e: 298 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил (2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-фторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (291 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 M, 0,44 мл, 0,72 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(2-фтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (400 мг, 1,3 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (340 мг, 77%). MS: M/e 879 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил (2-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-фторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору продукта этапа В (340 мг, 0,38 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (800 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (230 мг, 75,4%). MS: m/e: 789 (M+1)⁺.

Этап D: 3-((4-амино-7-(3-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A91)

К смеси продукта этапа С (230 мг, 0,291 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et₃SiH (4

мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (8 мг, 6,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 5,04 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,17 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,55 – 3,39 (m, 5H), 3,11 (s, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,61 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,31 (dd, *J* = 14,8, 7,3 Гц, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺.

Соединение A92 и Соединение A93: (R или S)

3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол и (S или R)

3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Соединение A85 3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (1,1 г, 2,66 ммоль) разделяли на два оптических изомера Соединение A92 (441 мг) и Соединение A93 (410 мг) преп-СКФХ. Условия преп-СКФХ приведены ниже.

Колонка	CHIRAL ART Amylose-C NEO
Размер колонки	3см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	3,0 мл
Мобильная фаза	CO ₂ :ИПС (2 mM NH ₃ -MeOH)=60:40
Скорость тока	50 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	35°C
Раствор образца	19,6 мг/мл в ИПС: MeOH=3:1

Соединение A92 (R или S оптический изомер 1): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,27 – 5,08 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 2H), 1,78 – 1,57 (m, 2H), 1,51 – 1,32 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 415 (M+1)⁺.

Соединение A93: (S или R оптический изомер 2): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,24 – 5,09 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,05 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,58 (m, 2H), 1,50 – 1,31 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 415

(M+1)⁺.

Соединение

A94:

3-((4-амино-7-(4-(метил(2-(метиламино)этил)амино)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-((4-формилфенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат

К раствору 4-хлорбензальдегида (500 мг, 3,57 ммоль), трет-бутил метил(2-(метиламино)этил)карбамата (740 мг, 3,94 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (100 мг, 0,446 ммоль), BINAP (350 мг, 0,562 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,4 г, 7,36 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. После завершения реакцию смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного соединения (510 мг, 49%). MS: M/e 293. (M+H)⁺.

Этап

В:

трет-бутил

(2-((4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат

К

раствору

2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (480 мг, 0,748 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (0,7 мл, 1,12 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C добавляли по капле раствор трет-бутил(2-((4-формилфенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (260 мг, 0,89 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного соединения (470 мг, 67%). MS: M/e 934 (M+1)⁺.

Этап

С:

трет-бутил

(2-((4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат

К

раствору

трет-бутил

(2-((4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (470 мг, 0,503 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (500 мг). Реакционную смесь

перемешивали в течение 48 ч при 40°C в атмосфере Н₂ (1 атм). Смесь фильтровали и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (80%) с получением титульного соединения (90 мг, 22%). MS: M/e 828 (M+1)⁺.

Этап D: 3-((4-амино-7-(4-(метил(2 (метиламино)этил)амино)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A94)

Трет-бутил

(2-((4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат (90 мг, 0,109 ммоль) растворяли в ТФУ (4 мл) и Н₂O (0,4 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 Н HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 30 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/СН₃ОН (NH₃) = 20/1 к 10/1) с получением титульного соединения (16 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,23 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,25-5,13 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,44 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 428 (M+1)⁺.

Соединение

A95:

3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап A: метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)бензоат

К раствору 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)бензойной кислоты (2,5 г, 9,43 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли NaN (1,5 г, 37,5 ммоль) в атмосфере N₂ при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при 25°C добавляли по капле СН₃I (5,4 г, 38,03 ммоль) в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (50 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Комбинированные органические слои промывали водой (3 x 50 мл), соевым раствором (3 x 50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (2,2 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,41 (s, 9H) ppm. MS: M/e 316. (M+H)⁺.

Этап В: трет-бутил(4-(гидроксиметил)фенэтил)(метил)карбамат

К раствору метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)бензоата (2,1 г, 7,17 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LiAlH_4 (1,1 г, 28,94 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C . После завершения реакцию смесь гасили водой (1,1 мл), 15% NaOH (1,1 мл) и водой (3,3 мл) при 0°C и добавляли Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (2,2 г). MS: M/e 288. $(\text{M}+\text{Na})^+$.

Этап С: трет-бутил(4-формилфенэтил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(4-(гидроксиметил)фенэтил)(метил)карбамата (2,15 г, 8,11 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (4,1 г, 9,67 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C . После завершения реакцию смесь гасили водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промывали водн. NaHCO_3 (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (40%) с получением титульного соединения (1,1 г, 44% d nhb 'nfgf). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,97 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,43 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,86 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,43-1,16 (m, 9H) ppm.

Этап D: трет-бутил(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)фенэтил)(метил)карбамат

К раствору 2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (500 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (0,73 мл, 1,17 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C добавляли по капле раствор трет-бутил(4-формилфенэтил)(метил)карбамата (246 мг, 0,935 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C . После завершения реакцию смесь гасили водным NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного соединения (430 мг, 61%). MS: M/e 905 $(\text{M}+1)^+$.

Этап E: трет-бутил

(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенэтил)(метил)карбамат

К

раствору

трет-бутил(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенэтил)(метил)карбамата (430 мг, 0,475 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (500 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (80%) с получением титульного соединения (190 мг, 50%). MS: M/e 799 (M+1)⁺.

Этап F: 3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A95)

Трет-бутил(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенэтил)(метил)карбамат (190 мг, 0,238 ммоль) растворяли в ТФУ (4 мл) и H₂O (0,4 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 N HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 30 мл) и ощелачивали 2 N NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 20/1 к 15/1) с получением титульного соединения (50 мг, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31-7,25 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,24-5,11 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,00 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,78-1,56 (m, 2H), 1,51-1,31 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение A96: 3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Этап

А:

трет-бутил

(2-((5-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К

раствору

2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (250 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли n-BuLi (1,6 M, 1,0 мл, 1,6 ммоль) при -78 °C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем

раствор трет-бутил(2-((5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (170 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли к системе при -78°C . Реакцию перемешивали в течение 30 мин и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл x 2), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного соединения (120 мг, выход: 32%). MS: M/e 952 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил
2-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат

Смесь трет-бутил
2-((5-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамата (120 мг, 0,126 ммоль) и Pd/C (влажный, 200 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при кт в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1:1) с получением титульного продукта (65 мг, выход: 60%). MS: M/e 846 (M+1)⁺.

Этап С:
3-((4-амино-7-((2-метокси-6-(2-(метиламино)этокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение А96)

Трет-бутил(2-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)окси)этил)(метил)карбамат (65 мг, 0,077 ммоль) в ТФУ (2 мл) перемешивали при кт в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок обрабатывали NaOH (2 мл, 4M), экстрагировали ДХМ/ИПС (5:1, 3 мл x 3). Комбинированные органические вещества промывали соевым раствором (5 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/MeOH(NH_3)= 8:1) с получением титульного соединения (5 мг, выход: 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,24 – 5,15 (m, 1H), 4,60 – 4,54 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,68 – 3,61 (m, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 0,94 – 0,89 (m, 3H) ppm. MS: M/e 446 (M+1)⁺.

Соединение А97:
3-((4-амино-7-(2-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(3-фтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2-фтор-4-гидроксибензальдегида (1,4 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль) и PPh_3 (3,1 г, 12 ммоль), смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (2,4 г, 12 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (867 мг, 29,2%). MS: m/e: 298 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (867 мг, 1,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) по капле добавляли раствор n-BuLi (1,6 M, 2,1 мл, 3,3 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(3-фтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (400 мг, 1,34 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (670 мг, 52,9%). MS: M/e 939 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-фторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)этил)(метил)карбамата (670 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (600 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (100 мг, 16,9%). MS: m/e: 834 (M+1)⁺.

Этап

D:

3-((4-амино-7-(2-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A97)

К смеси продукта этапа С (100 мг, 0,12 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (10 мг, 19,2%). 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 11,7 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,03 (dd, *J* = 14,1, 8,4 Гц, 4H), 3,48 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,37 – 1,26 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺.

Соединение

A98:

3-((4-амино-7-(3-метокси-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(4-формил-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида (1,52 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль), смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (1,6 г, 51,7%). MS: m/e: 310 (M+1)⁺.

Этап

B:

трет-бутил(2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К

раствору

2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (867 мг, 1,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 2,1 мл, 3,3 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию

трет-бутил(2-(4-формил-2-метоксифенокс)этил)(метил)карбамата (618 мг, 2 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (20 мл x3), промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением целевого соединения (650 мг, 50,7%). MS: m/e 951 ($M+1$)⁺.

Этап C: трет-бутил (2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-метоксифенокс)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метоксифенокс)этил)(метил)карбамат (650 мг, 0,68 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (600 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (200 мг, 34,7%). MS: m/e : 845 ($M+1$)⁺.

Этап D: 3-((4-амино-7-(3-метокси-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A98)

К смеси продукта этапа C (200 мг, 0,24 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H_2O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (50 мг, 47,6%). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,06 – 5,01 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,78 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,41 – 1,26 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H) ppm. MS: m/e 445 ($M+1$)⁺.

Соединение A99: (S)-7-(3-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап A: трет-бутил(2-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][

1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-фторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (S)-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (234 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 0,9 мл, 1,5 ммоль) по капле поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(2-фтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (297 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (120 мг, 31,6%). MS: M/e 759 (M+1)⁺.

Этап В:
(S)-7-(3-фтор-4-(2-(метиламино)этоксид)бензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A99)

К смеси продукта этапа С (120 мг, 0,158 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et₃SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (22 мг, 34,9%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,03 – 4,88 (m, 1H), 4,07 (s, 4H), 2,90 (t, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,51 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 1,35 (dd, *J* = 14,8, 7,5 Гц, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 403 (M+1)⁺.

Соединение A100:
(S)-7-(4-(2-(метиламино)этоксид)бензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил
(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (S)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (521 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли n-BuLi (1,6 М, 3,1 мл, 5,0 ммоль) при -78 °C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор трет-бутил(2-(4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (500 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл)

добавляли к системе при -78°C . Реакцию перемешивали в течение 30 мин и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным NH_4Cl (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (10 мл x3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x3), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного соединения (265 мг, выход: 33%). MS: M/e 801 (M+1)⁺.

Этап

B:

трет-бутил(S)-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат

Смесь

трет-бутил(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)этил)(метил)карбамата (210 мг, 0,26 ммоль), Pd/C (влажный, 200 мг) и AcOH (0,5 мл) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при кт в течение 24 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в глубоком вакууме с получением титульного продукта (205 мг, неочищенный). MS: M/e 785 (M+1)⁺.

Этап

C:

(S)-7-(4-(2-(метиламино)этокси)бензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (Соединение A100)

Трет-бутил(S)-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат (205 мг, 0,26 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок обрабатывали NaOH (2 мл, 4M), экстрагировали ДХМ/ИПС (5:1, 3 мл x 3). Комбинированные органические вещества промывали солевым раствором (5 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/MeOH(NH_3) = 10:1) с получением титульного соединения (5 мг, выход: 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,13 – 4,99 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,05 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 385 (M+1)⁺.

Соединение

A101:

(R

или

S)-3-((4-амино-7-(2-метокси-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап A: (R или S)-2-(2-(бензилокси)этил)оксиран

Запускали реактор R-1 со смесителем. (Примечание: реактор R-1: 500 мл бутылка). Реактор R-1 заполняли NaH (19,1 г, 0,54 X относительно массы, 60% чистота). В реактор R-1 загружали ТГФ (210 мл, 6,00 X по объему). В реактор R-1 при 0°C загружали (R или S)-2-(оксиран-2-ил)этан-1-ол (35,0 г, 1,00 X относительно массы). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. В реактор R-1 при 0°C загружали VnBr (81,5 г, 2,33 X относительно массы) и TBAI (14,7 г, 0,42 X относительно массы). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. ТСХ (петролейный эфир/этил ацетат = 3/1, $R_f = 0,42$) показывала завершение реакции. К смеси добавляли H₂O (150 мл, 4,29 X по объему). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 2, 11,4 X по объему). Органический слой смешивали и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этил ацетат = 50/1 к 5/1). Получали целевое соединение (40,0 г, 56,5% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР: 400 МГц CDCl₃; δ 7,30 - 7,36 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,62 - 3,66 (m, 2H), 3,08 - 3,09 (m, 1H), 2,78 - 2,81 (m, 1H), 2,53 - 2,55 (m, 1H), 1,90 - 1,92 (m, 1H), 1,81 - 1,82 (m, 1H) ppm.

Этап В: (R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ол

Запускали реактор R-1 со смесителем. (Примечание: реактор R-1: 1 л бутылка). EtMgBr (150 мл, 3,75 X по объему) загружали в реактор R-1. В реактор R-1 загружали ТГФ (240 мл, 6,00 X по объему). В реактор R-1 при 0°C загружали CuI (0,85 г, 0,02 X относительно массы). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. В реактор R-1 загружали (R или S)-2-(2-(бензилокси)этил)оксиран (40,0 г, 1,00 X относительно массы). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир/этил ацетат = 3/1, $R_f = 0,35$) показала завершение реакции. К смеси добавляли водн.NH₄Cl (200 мл, 5,00 X по объему). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 2, 10,0 X по объему). Органический слой смешивали и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали при помощи Na₂SO₄. Органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке (SiO₂, петролейный эфир/этил ацетат = 50/1 к 5/1). Получали целевое соединение (22,7 г, 47,1% выход, 97,0% чистота) в виде желтого масла. ¹H ЯМР: 400 МГц CDCl₃; δ 7,30 - 7,38 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,69 - 3,73 (m, 1H), 3,65 - 3,67 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 1,75 - 1,77 (m, 2H), 1,36 - 1,48 (m, 4H), 0,92 - 0,95 (m, 3H) ppm.

Этап С: (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин

К раствору (R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ола (10,0 г, 48,07 ммоль) в ДМФ (100

мл) добавляли NaN (3,8 г, 95,0 ммоль) в атмосфере N₂ при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при 25°C, добавляли 2-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (18,8 г, 40,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 80°C. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (80 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Комбинированные органические слои промывали водой (3 x 50 мл), солевым раствором (3 x 50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного соединения (24,9 г, 97%). MS: M/e 642 (M+1)⁺.

Этап D: трет-бутил(2-(4-формил-3-метоксифенокс)этил)(метил)карбамат

К раствору 4-гидрокси-2-метоксибензальдегида (304 г, 2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (350 г, 2 ммоль) и PPh₃ (665 г, 2,5 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (505 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (300 мг, 48.5%). MS: m/e: 310 (M+1)⁺.

Этап E: трет-бутил (2-(4-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метоксифенокс)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (237 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 M, 0,7 мл, 1,1 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(4-формил-3-метоксифенокс)этил)(метил)карбамата (340 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (100 мг, 28,4%). MS: M/e 951 (M+1)⁺.

Этап F: трет-бутил(R или

S)-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метоксифенокси)этил)(метил)карбамата (100 мг, 0,105 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (60 мг, 67,6%). MS: m/e: 845 (M+1)⁺.

Этап G: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-метокси-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A101)

К смеси продукта этапа F (60 мг, 0,071 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (8 мг, 25,3%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (br,s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,78 (s, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,41 – 1,28 (m, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 445 (M+1)⁺.

Соединение A102:
3-((4-амино-7-(3-хлор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(2-хлор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 3-хлор-4-гидроксибензальдегида (1,56 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. К смеси добавляли раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (1,6 г, 49,8%). MS:

m/e: 314 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил
(2-(4-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-хлорфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору
2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (288 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 1,25 мл, 2 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(2-хлор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (313 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (320 мг, 71,8%). MS: M/e 896 (M+1)⁺.

Этап С:
3-((4-амино-7-(3-хлор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A102)

К смеси продукта этапа С (320 мг, 0,357 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et₃SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (25 мг, 15,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,07 (s, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,93 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,38 – 1,25 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,1 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 449 (M+1)⁺.

Соединение A103: (R или S)-3-((4-амино-7-(3-метил-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(4-формил-2-метилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 4-гидрокси-3-метилбензальдегида (1,36 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. К смеси добавляли раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (1,7 г, 58%). MS: m/e: 294 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (384 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 0,75 мл, 1,2 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(4-формил-2-метилфенокси)этил)(метил)карбамата (300 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением целевого соединения (400 мг, 71,4%). MS: M/e 935 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-метилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенокси)этил)(метил)карбамата (400 мг, 0,428 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (200 мг, 56,4%). MS: m/e: 829 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(3-метил-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A103)

К смеси продукта этапа С (200 мг, 0,24 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор

NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (40 мг, 38,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 10,3 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,11 – 5,02 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,49 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,79 (dd, *J* = 12,5, 6,1 Гц, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 2H), 1,33 (dt, *J* = 14,5, 7,1 Гц, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H) ppm. MS: *M/e* 429 (*M*+1)⁺.

Соединение A104: (R или S)-3-((4-амино-7-(3-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(3-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 3-гидроксibenзальдегида (2 г, 16,39 ммоль), трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (2,9 г, 16,57 ммоль) и PPh₃ (6,4 г, 24,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли раствор DTAD (4,1 г, 17,83 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. После завершения реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промывали водн. NaHCO₃ (3 x 50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (20%) с получением титульного соединения (4,3 г, неочищенный). MS: *M/e* 302(*M*+Na)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(3-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-*N,N*-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4] триазин-4-амина (500 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли *n*-BuLi (2 мл, 3,2 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C, добавляли трет-бутил(2-(3-формилфенокси)этил)(метил)карбамат (870 мг, неочищенный). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного

соединения (150 мг, 21%). MS: M/e 921(M+1)⁺.

Этап C: трет-бутил(R или S)-(2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенокси)этил) (метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(3-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенокси)этил)(метил)карбамата (150 мг, 0,163 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (150 мг) и AcOH (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 40°C в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (90%) с получением титульного соединения (120 мг, 90%). MS: M/e 815 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(3-(2 (метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1,f][1,2,4] триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A104)

Трет-бутил(R или S)-(2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенокси)этил)(метил)карбамат (120 мг, 0,147 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) и H₂O (0,3 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 N HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 30 мл) и ощелачивали 2 N NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1 к 10/1) с получением титульного соединения (30 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,29 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,99-6,79 (m, 3H), 5,17 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 415 (M+1)⁺.

Соединение A105 и Соединение A106: (R или S)-3-((4-амино-7-(3-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол, и (S или R)-3-((4-амино-7-(3-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

и

Соединение A91

3-((4-амино-7-(3-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол разделяли на два оптических изомера Соединение A105 и Соединение A106 при помощи преп-СКФХ. Условия преп-СКФХ приведены ниже.

Колонка	CHIRALPAK AD-H
Размер колонки	5 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	4,8 мл
Мобильная фаза	CO ₂ :ИПС(2 мМ MNH ₃ -MeOH)=55:45
Скорость тока	200 мл/мин
Длина волны	UV 220 нм
Температура	35°C
Раствор образца	36,5 мг/мл в MeOH:ДХМ=3:1

Соединение A105 (R или S оптический изомер 1): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31 (s, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 5,21 – 5,10 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 4H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 2H), 0,90 (t, J = 6,8 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺.

Соединение A106 (S или R оптический изомер 2): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31 (s, 1H), 7,12 – 6,98 (m, 3H), 5,22 – 5,12 (m, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 4H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 3,04 – 2,97 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,96 – 1,81 (m, 2H), 1,79 – 1,58 (m, 2H), 1,50 – 1,30 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺.

Соединение A107: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-метил-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(4-формил-3-метилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 4-гидрокси-2-метилбензальдегида (1,36 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,7 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (1,5 г, 51,2%). MS: m/e: 294 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,

4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (530 мг, 0,82 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 M, 1 мл, 1,6 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(4-формил-3-метилфенокси)этил)(метил)карбамата (400 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (400 мг, 52,2%). MS: M/e 935 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилфенокси)этил)(метил)карбамата (400 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (200 мг, 57,6%). MS: m/e: 829 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-метил-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A107)

К смеси продукта этапа С (200 мг, 0,24 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 N раствор NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (36 мг, 34,9%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,5 (br,s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,83 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 2,34 (d, J = 2,7 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (s, 2H),

1,60 (s, 2H), 1,39 – 1,26 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 429 (M+1)⁺.

Соединение A108: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-хлор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(3-хлор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2-хлор-4-гидроксибензальдегида (1,56 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. К смеси добавляли раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (0,8 г, 25,6%). MS: m/e: 314 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-хлорфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (288 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 M, 1,25 мл, 2 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(3-хлор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (313 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (120 мг, 26,8%). MS: M/e 895 (M+1)⁺.

Этап С: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-хлор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A108)

К смеси продукта этапа С (120 мг, 0,134 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et₃SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и реакцию нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и осадок

очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (15 мг, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,09 – 5,01 (m, 1H), 4,5 (br,s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,02 (t, $J = 4,9$ Гц, 2H), 3,48 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,85 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,77 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,59 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 1,31 (dt, $J = 14,5, 7,0$ Гц, 2H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 449 ($M+1$) $^+$.

Соединение A109: (3R или S)-3-((4-амино-7-((6-((1-(метиламино)пропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)имидазо [2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-гидроксипропил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил-метил(2-оксоэтил)карбамата (3,9 г, 22,5 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли CH_3VgMg (24,8 мл, 24,8 ммоль) в атмосфере N_2 при -0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C . После завершения реакцию смесь гасили водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного соединения (3,87 г, 91%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,64 (s, 1H), 3,77 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,14 (dd, $J = 13,6, 5,2$ Гц, 1H), 2,97 (dd, $J = 13,6, 6,8$ Гц, 1H), 2,89-2,75 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,00 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H) ppm.

Этап В: трет-бутил(2-(4-формилфенокси)пропил)(метил)карбамат

К раствору б-хлорникотинальдегида (500 мг, 3,52 ммоль), трет-бутил(2-гидроксипропил)(метил)карбамата (800 мг, 4,23 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (240 мг, 0,262 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,3 г, 7,05 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли RuPhos (247 г, 0,528 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 95°C . Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (30%) с получением титульного соединения (600 мг, 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 9,2$ Гц, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 295($M+H$) $^+$.

Этап С: трет-бутил (2-((5-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат

К раствору (R или

S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (600 мг, 0,934 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли n-BuLi (0,88 мл, 1,41 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C, добавляли трет-бутил(2-(4-формилфенокси)пропил)(метил)карбамат (328 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного соединения (510 мг, 58%). MS: M/e 936 (M+H)⁺.

Этап D: трет-бутил(2-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((R или S)-1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-((5-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамата (410 мг, 0,438 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (410 мг) и AcOH (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейный эфир (70%) с получением титульного соединения (180 мг, 50%). MS: M/e 830 (M+H)⁺.

Этап E: (3R или S)-3-((4-амино-7-((6-((1-(метиламино)пропан-2-ил)окси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A109)

Трет-бутил(2-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((R или S)-1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат (180 мг, 0,217 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) и H₂O (0,3 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 N HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 N NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (50 мг, 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,30-5,13 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,94-2,69 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,80-1,55 (m, 2H), 1,53-1,34 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 430 (M+H) $^+$.

Соединение A110: (R или S)-3-((4-амино-7-(4-(3-(метиламино)пропил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: 3-(4-бромфенил)-N-метилпропанамид

К раствору 3-(4-бромфенил)пропановой кислоты (2 г, 8,73 ммоль) и $\text{CH}_3\text{NH}_2 \text{HCl}$ (712 мг, 10,47 ммоль) и NATU (3,98 г, 10,47 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли DIEA (2,7 г, 20,93 ммоль) в атмосфере N_2 при -0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C . После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промывали водой (50 мл), солевым раствором (3 x 50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%) с получением титульного соединения (3 г, неочищенный). MS: M/e 242, 244. (M+H) $^+$.

Этап В: 3-(4-бромфенил)-N-метилпропан-1-амин

К раствору 3-(4-бромфенил)-N-метилпропанамид (2,6 г, неочищенный) в ТГФ (50 мл) добавляли NH_3 в ТГФ (42 мл, 42,0 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C и следующие 4 ч при 70°C . После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и MeOH (20 мл) и 6 Н HCl (20 мл) добавляли по капле. Смесь возвращали в течение 0,5 ч и растворитель удаляли в вакууме. Водную фазу ощелачивали 50% NaOH и экстрагировали МТБЭ (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенным продуктом (2,5 г). MS: M/e 228, 230. (M+H) $^+$.

Этап С: трет-бутил(3-(4-бромфенил)пропил)(метил)карбамат

К раствору 3-(4-бромфенил)-N-метилпропан-1-амина (2,5 г, неочищенный) в ДХМ (30 мл) добавляли Et_3N (1,8 г, 17,82 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,3 г, 10,55 ммоль) в атмосфере N_2 при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C . После завершения реакцию смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (20%) с получением титульного соединения (1,8 г, 63% в три этапа). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H),

7,19 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,35 (s, 9H) ppm.
MS: M/e 350, 352 (M+H)⁺.

Этап D: трет-бутил(3-(4-формилфенил)пропил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(3-(4-бромфенил)пропил)(метил)карбамата (1,7 г, 5,18 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли n-BuLi (4,8 мл, 7,68 ммоль) в атмосфере N₂ при -78 °С. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78 °С, ДМФ (570 мг, 7,8 ммоль) добавляли по капле. Реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (40%) с получением титульного соединения (1,2 г, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,64 (s, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,36 (s, 9H) ppm.
MS: M/e 300 (M+Na)⁺.

Этап E: трет-бутил(3-(4-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенил) пропил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амина (600 мг, 0,934 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли n-BuLi (0,88 мл, 1,41 ммоль) в атмосфере N₂ при -78 °С. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78 °С, добавляли трет-бутил(3-(4-формилфенил)пропил)(метил)карбамат (310 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78 °С. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (50%) с получением титульного соединения (660 мг, 77%). MS: M/e 919 (M+H)⁺.

Этап F: трет-бутил(R или S)-(3-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенил)пропил) (метил)карбамат

К раствору трет-бутил(3-(4-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил) фенил) пропил)(метил)карбамата (560 мг, 0,609 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (560 мг) и AcOH (0,5 мл). Реакционную смесь

перемешивали в течение 12 ч при 40°C в атмосфере Н₂ (1 атм). Смесь фильтровали и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%) с получением титульного соединения (470 мг, 94%). MS: M/e 813 (M+H)⁺.

Этап G: (R или S)-3-((4-амино-7-(4-(3-(метиламино)пропил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A110)

Трет-бутил(R или S)-(3-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенил)пропил)(метил)карбамат (470 мг, 0,578 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и Н₂O (0,5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 Н НСl до значения рН от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения рН от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/СН₃ОН (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (125 мг, 53%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (dd, J = 13,6, 6,8 Гц, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,41 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 413 (M+H)⁺.

Соединение A111: (R или S)-3-((4-амино-7-(2,3-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(2,3-дифтор-4-формилфеноксид)этил)(метил)карбамат

К раствору 2,3-дифтор-4-гидроксибензальдегида (1,58 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (1,1 г, 34,9%). MS: m/e: 316 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-(((R или

S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2,3-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (320 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 0,7 мл, 1,1 ммоль) поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(2,3-дифтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (315 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением целевого соединения (100 мг, 23,3%). MS: M/e 957 (M+1)⁺.

Этап C: трет-бутил(R или S)-2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2,3-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2,3-дифторфенокси)этил)(метил)карбамата (100 мг, 0,104 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (60 мг, 68,1%). MS: m/e: 851 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(2,3-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A111)

К смеси продукта этапа C (60 мг, 0,07 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (4 мг, 12,9%). 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,32 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,68 (d, J = 5,7 Гц,

2H), 1,40 (s, 2H), 0,91 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 451 (M+1)⁺.

Соединение A112: (R или S)-3-((4-амино-7-(2,5-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(2,5-дифтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2,5-дифтор-4-гидроксибензальдегида (316 мг, 2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (350 мг, 2 ммоль) и PPh₃ (655 мг, 2,5 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (505 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (448 г, 71,1%). MS: m/e: 316 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2,5-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (448 мг, 0,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 M, 0,9 мл, 1,4 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(2,5-дифтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (310 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением целевого соединения (280 мг, 41,8%). MS: M/e 957 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2,5-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2,5-дифторфенокси)этил)(метил)карбамата (280 мг, 0,295 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг). Смесь защищали водородом и

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (110 мг, 44%). MS: m/e: 851 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(2,5-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A112)

К смеси продукта этапа С (110 мг, 0,129 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (22 мг, 37,9%). 1Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,30 (s, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 7,01 – 6,88 (m, 1H), 5,25 – 5,10 (m, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,91 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 2H), 0,90 (d, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 451(M+1)⁺.

Соединение A113: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-метокси-5-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(3-формил-4-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 5-гидрокси-2-метоксибензальдегида (1 г, 6,58 ммоль), трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1,15 г, 6,57 ммоль) и PPh₃ (2,6 г, 9,92 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор DTAD (1,7 г, 7,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. После завершения реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промывали водн.NaHCO₃ (3 x 50 мл), водой (30 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (20%) с получением титульного соединения (1,7 г, неочищенный). MS: M/e 332 . (M+Na)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(3-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-4-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]

триазин-4-амина (500 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли *n*-BuLi (2,4 мл, 3,84 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C, добавляли трет-бутил(2-(3-формил-4-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат (720 мг, неочищенный). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водн NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%) с получением титульного соединения (370 мг, 50%). MS: M/e 952 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-(2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-4-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(3-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-4-метоксифенокси)этил)(метил)карбамата (370 мг, 0,389 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (370 мг) и AcOH (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (80%) с получением титульного соединения (200 мг, 61%). MS: M/e 845 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-метокси-5-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A113)

Трет-бутил(R или S)-(2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-4-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат (200 мг, 0,237 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и H₂O (0,5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 N HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 N NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/*i*-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (60 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,20 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,27-5,09 (m, 1H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,99 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,95 (t, *J*

= 5,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,90 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 1,81-1,56 (m, 2H), 1,52-1,30 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 445 (M+1)⁺.

Соединение A114: (R или S)-3-((4-амино-7-(3,5-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(2,6-дифтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 3,5-дифтор-4-гидроксibenзальдегида (1,58 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,7 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (1 г, 31,7%). MS: m/e: 316 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(3,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2,6-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (300 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 M, 0,9 мл, 1,5 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(2,6-дифтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (315 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (280 мг, 58,5%). MS: M/e 957 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-(2-(4-(((4-(бис(3,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2,6-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(3,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2,6-дифторфенокси)этил)(метил)карбамата (280 мг, 0,292

ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (140 мг, 56,4%). MS: m/e: 851 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(3,5-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A114)

К смеси продукта этапа C (140 мг, 0,164 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (9 мг, 12,1%). 1Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,38 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,20 – 5,15 (m, 1H), 4,19 (d, J = 9,4 Гц, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,75 – 1,59 (m 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 451 (M+1)⁺.

Соединение A115: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(3-фтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 2-фтор-4-гидроксибензальдегида (1,4 г, 10 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль) и PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (2,6 г, 13 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (0,9 г, 30,3%). MS: m/e: 298 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(3,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (641 мг, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М,

1,25 мл, 2 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-(3-фтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (450 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (700 мг, 74,6%). MS: M/e 939 (M+1)⁺.

Этап C: трет-бутил(R или S)-(2-(4-((4-(бис(3,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-фторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(3,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-фторфенокси)этил)(метил)карбамата (700 мг, 0,746 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (700 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (350 мг, 56,4%). MS: m/e: 833 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-фтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A115)

К смеси продукта этапа C (2,2 г, 2,6 ммоль) в ТФУ (18 мл) добавляли H₂O (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 Н раствор NaOH (20 мл) и ДХМ (60 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (0,8 г, 70%). 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,25 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,78 – 6,64 (m, 2H), 5,25 – 5,13 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 4H), 3,76 – 3,59 (m, 2H), 2,94 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 2,44 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,75 – 1,56 (m, 2H), 1,48 – 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺.

Соединение A116: (R или S)-3-((4-амино-7-(3-метокси-5-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(3-формил-5-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 3-гидрокси-5-метоксибензальдегида (1 г, 6,58 ммоль), трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1,15 г, 6,57 ммоль) и PPh_3 (2,6 г, 9,92 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор DTAD (1,7 г, 7,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N_2 при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C . После завершения реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промывали водн. NaHCO_3 (3 x 50 мл), водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (33%) с получением титульного соединения (2 г, неочищенный). MS: M/e 332 ($M+\text{Na}$)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(3-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-5-метоксифенокс)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (500 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (3,2 мл, 5,12 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C , добавляли трет-бутил(2-(3-формил-5-метоксифенокс)этил)(метил)карбамат (1,1 г, неочищенный). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C . После завершения реакцию смесь гасили водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%) с получением титульного соединения (250 мг, 34%). MS: M/e 951 ($M+1$)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-(2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-5-метоксифенокс)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(3-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-5-метоксифенокс)этил)(метил)карбамата (250 мг, 0,263 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (250 мг) и AcOH (0,26 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C в атмосфере H_2 (1 атм). Смесь фильтровали и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (80%) с получением титульного соединения (120 мг, 54%). MS: M/e 845 ($M+1$)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(3-метокси-5-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A116)

Трет-бутил(R или S)-(2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-5-метоксифеноксид)этил)(метил)карбамат (120 мг, 0,142 ммоль) растворяли в ТФУ (4 мл) и H₂O (0,4 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 Н HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 Н NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (45 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,21-5,13 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,78-1,56 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 445 (M+1)⁺.

Соединение A117: (R или S)-3-((4-амино-7-(4-метокси-3-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап A: трет-бутил(2-(5-формил-2-метоксифеноксид)этил)(метил)карбамат

К раствору 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида (1 г, 6,58 ммоль), трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1,15 г, 6,57 ммоль) и PPh₃ (2,6 г, 9,92 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор DIAD (1,7 г, 8,42 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. После завершения реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промывали водн. Na₂CO₃ (3 x 50 мл), водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (33%) с получением титульного соединения (2,8 г, неочищенный). MS: M/e 332. (M+Na)⁺.

Этап B: трет-бутил(2-(5-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метоксифеноксид)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]

триазин-4-амина (500 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли *n*-BuLi (3,2 мл, 5,12 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C, добавляли трет-бутил(2-(5-формил-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат (830 мг, неочищенный). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%) с получением титульного соединения (240 мг, 32%). MS: M/e 951 (M+1)⁺.

Этап C: трет-бутил(R или S)-(2-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(5-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамата (240 мг, 0,252 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (240 мг) и AcOH (0,24 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (80%) с получением титульного соединения (100 мг, 54%). MS: M/e 845 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(4-метокси-3-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A117)

Трет-бутил(R или S)-(2-(5-(((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат (100 мг, 0,118 ммоль) растворяли в ТФУ (4 мл) и H₂O (0,4 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 N HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 N NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/*i*-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (30 мг, 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (s, 1H), 6,99-6,86 (m, 3H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,61-2,49 (m, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 2H),

1,51-1,34 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 445 (M+1)⁺.

Соединение A118: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-метокси-3-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-(3-формил-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 3-гидрокси-2-метоксибензальдегида (1 г, 6,58 ммоль), трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1,15 г, 6,57 ммоль) и PPh₃ (2,6 г, 9,92 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор DTAD (1,7 г, 7,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. После завершения реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промывали водн. NaHCO₃ (3 x 50 мл), водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейный эфир (20%) с получением титульного соединения (2,3 г, неочищенный). MS: M/e 332 (M+Na)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(3-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амина (500 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (3,2 мл, 5,12 ммоль) в атмосфере N₂ при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C добавляли трет-бутил(2-(3-формил-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат (1,1 г, неочищенный). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%) с получением титульного соединения (260 мг, 35%). MS: M/e 951 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(3-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метоксифенокси)этил)(метил)карбамата (260 мг, 0,273

ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (260 мг) и AcOH (0,26 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (80%) с получением титульного соединения (150 мг, 65%). MS: M/e 845 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-метокси-3-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A118)

Трет-бутил(R или S)-(2-(3-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-2-метоксифеноксипропан-1-ил)карбамат (150 мг, 0,177 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и H₂O (0,5 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 N HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 N NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (48 мг, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,20 (s, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,24-4,11 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,10 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,79-1,57 (m, 2H), 1,50-1,22 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 445 (M+1)⁺.

Соединение A119 и Соединение A120: (R или S)-3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол и (S или R)-3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Соединение A95 3-((4-амино-7-(4-(2-(метиламино)этил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (45 мг, 0,168 ммоль) очищали при помощи преп-СКФХ (хиральная колонка РАК AD-H, 3 см*25 см, 5 мкм, скорость тока 45 мл/мин фаза: Гексан (2 mM NH₃-MeOH): ИПС = 80: 20, УФ: 220 нм, 25 °C) с получением Соединения A119 (20 мг) и Соединения A120 (23 мг).

Соединение A119 (оптический изомер 1): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,64 (s, 2H),

2,80 (s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,78-1,55 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение A120 (оптический изомер 2): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31-7,25 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,04 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,87 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,79-1,56 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺.

Соединение A121: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-этокси-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: 4-хлор-2-этоксibenзальдегид

К смеси 4-хлор-2-гидроксибензальдегида (1,56 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (3,45 г, 25 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли иодэтан (2,34 г, 15 ммоль) при кт и полученную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь разводили ЭА (50 мл), фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (50 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (1,70 г, выход: 92%). MS: M/e 185 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(3-этокси-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

Смесь 4-хлор-2-этоксibenзальдегида (736 мг, 4 ммоль), трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1,05 г, 6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (183 мг, 0,2 ммоль), RuPhos (186 мг, 0,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,6 г, 8 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь охлаждали и разбавляли ЭА (20 мл), фильтровали и фильтрат промывали солевым раствором (10 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (500 мг, выход: 38%). MS: M/e 324 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(2-(4-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-этоксифенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (340 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли n-BuLi (1,6 М, 2,0 мл, 3,2 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем раствор трет-бутил(2-(3-этокси-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (340 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли к системе при -78°C. Реакцию перемешивали в течение 30 мин и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным NH₄Cl (00 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (10

мл x 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного соединения (125 мг, выход: 25%). MS: M/e 965 (M+1)⁺.

Этап D: трет-бутил(R или S)-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-этоксифенокси)этил)(метил)карбамат

Смесь трет-бутил(2-(4-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-этоксифенокси)этил)(метил)карбамата (180 мг, 0,187 ммоль), Pd/C (влажный, 200 мг) и AcOH (5 капель) в MeOH (5 мл) перемешивали при 40°C в атмосфере H₂ при кт в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в атмосфере с высоким вакуумом с получением титульного продукта (85 мг, неочищенный). MS: M/e 859 (M+1)⁺.

Этап E: (R или S)-3-((4-амино-7-(2-этокси-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A121)

Трет-бутил(R или S)-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-этоксифенокси)этил)(метил)карбамат (85 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) перемешивали при кт в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Осадок разводили MeOH (3 мл), очищали NaOH (1 мл, 4 M), перемешивали при кт в течение 1 часа и концентрировали для удаления MeOH. Полученный водный раствор экстрагировали ДХМ (3 мл x 3). Полученные органические вещества промывали солевым раствором (5 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением титульного соединения (5,5 мг, выход: 6% в два этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,29 – 5,13 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,61 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 1,37 (t, J = 6,8 Гц, 3H), 0,93 (t, J = 7,2 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 459 (M+1)⁺.

Соединение A122: (R или S)-3-((4-амино-7-((6-(2-(метиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(1-гидроксипропан-2-ил)(метил)карбамат

К раствору N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилаланина (1 г, 4,93 ммоль) в ТГФ (20

мл) добавляли NH_3 (7,5 мл, 7,5 ммоль) в атмосфере N_2 при -0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C . Затем по капле добавляли воду (5 мл) при 0°C . После перемешивания в течение 10 мин по капле добавляли 10% Na_2CO_3 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C . После завершения реакцию смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (900 мг, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4,66 (s, 1H), 4,14-3,86 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (s, 3H).

Этап В: трет-бутил(1-((5-формилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)(метил)карбамат
К раствору 6-хлорникотинальдегида (570 мг, 4,01 ммоль), трет-бутил(1-гидроксипропан-2-ил)(метил)карбамата (900 мг, 4,76 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (311 мг, 0,3 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,6 г, 7,97 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли RuPhos (280 мг, 0,599 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 95°C . Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (25%) с получением титульного соединения (1 г, 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,60-4,16 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,47-1,06 (m, 12H) ppm, MS: M/e 295, (M+H)⁺.

Этап С: трет-бутил(1-((5-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)(метил)карбамат
К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амина (600 мг, 0,934 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (0,88 мл, 1,41 ммоль) в атмосфере N_2 при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C добавляли трет-бутил(1-((5-формилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)(метил)карбамат (328 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при -78°C . После завершения, реакцию смесь гасили водн. NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (70%) с получением титульного соединения (700 мг, 80%). MS: M/e 936 (M+H)⁺.

Этап D: трет-бутил(1-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((R или

S)-1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(1-((5-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)(метил)карбамата (700 мг, 0,748 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли Pd/C (700 мг) и AcOH (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C в атмосфере H₂ (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат комбинировали вместе и концентрировали в вакууме. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (70%) с получением титульного соединения (200 мг, 32%). MS: M/e 830 (M+H)⁺.

Этап E: (R или S)-3-((4-амино-7-((6-(2-(метиламино)пропокси)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A122)

Трет-бутил(1-((5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((R или S)-1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)(метил)карбамат (200 мг, 0,241 ммоль) растворяли в ТФУ (4 мл) и H₂O (0,4 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Осадок разводили водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу закисляли 1 N HCl до значения pH от 1 до 2. Водную фазу промывали ДХМ (3 x 20 мл) и ощелачивали 2 N NaOH до значения pH от 13 до 14 и экстрагировали ДХМ/i-PrOH (5/1, 3 x 100 мл). Комбинированные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением осадка. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ/CH₃OH (NH₃) = 15/1) с получением титульного соединения (60 мг, 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,81 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,54-1,31 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,94 (s, 3H) ppm. MS: M/e 430 (M+H)⁺.

Соединение A123: (R или S)-3-((4-амино-7-(2,6-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап A: трет-бутил(2-(3,5-дифтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору 3,5-дифтор-4-гидроксибензальдегида (316 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (350 мг, 2 ммоль) и PPh₃ (655 мг, 2,5 ммоль). Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (505 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и

смесь экстрагировали этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (180 мг, 28,5%). MS: m/e: 316 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-(4-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3,5-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4] триазин-4-амин (300 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 M, 0,9 мл, 1,5 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч суспензию добавляли по капле трет-бутил(2-(3,5-дифтор-4-формилфенокси)этил)(метил)карбамата (180 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл X 3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (120 мг, 25,1%). MS: M/e 957 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-(2-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3,5-дифторфенокси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-(4-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3,5-дифторфенокси)этил)(метил)карбамата (120 мг, 0,125 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (60 мг, 56,2%). MS: m/e: 851 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-(2,6-дифтор-4-(2-(метиламино)этокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (Соединение A123)

К смеси продукта этапа С (60 мг, 0,07 ммоль) в ТФУ (9 мл) добавляли H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 N раствор

NaOH (10 мл) и ДХМ (20 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (8 мг, 25,2%). 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,15 (dd, J = 12,0, 7,3 Гц, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,94 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 451 (M+1)⁺.

Соединение A124: (R или S)-3-((4-амино-7-((4-(2-(метиламино)этоксинафтален-1-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

Этап А: трет-бутил(2-((4-формилнафтален-1-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К раствору 4-гидрокси-1-нафталальдегида (344 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-бутил(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат (350 мг, 2 ммоль) и PPh₃ (655 мг, 2,5 ммоль), Смесь защищали азотом и охлаждали до 0 градусов. Раствор DIAD (505 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли водный раствор хлорида аммония и экстрагировали смесь этилацетатом. Комбинированные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (400 мг, 60,7%). MS: m/e: 330 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(2-((4-((2-((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)нафтален-1-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К раствору (R или S)-2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (519 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по капле раствор n-BuLi (1,6 М, 1,5 мл, 2,4 ммоль), поддерживая температуру в диапазоне от -75 до -65°C. Спустя 1 ч добавляли по капле суспензию трет-бутил(2-((4-формилнафтален-1-ил)окси)этил)(метил)карбамата (400 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл x3), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ с получением целевого соединения (220 мг, 22,6%). MS: M/e 971 (M+1)⁺.

Этап С: трет-бутил(R или S)-2-((4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,

1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)нафтalen-1-ил)окси)этил)(метил)карбамат

К раствору трет-бутил(2-((4-((2-(((R или S)-1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)нафтalen-1-ил)окси)этил)(метил)карбамата (220 мг, 0,226 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг). Смесь защищали водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (60 мг, 30%). MS: m/e: 865 (M+1)⁺.

Этап D: (R или S)-3-((4-амино-7-((4-(2-(метиламино)этокси)нафтalen-1-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол

К смеси продукта этапа C (60 г, 0,069 ммоль) в ТФУ (18 мл) добавляли H₂O (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухости. К осадку добавляли 2 N раствор NaOH (20 мл) и ДХМ (60 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Смесь разделяли. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением целевого соединения (10 мг, 31,1%). 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,41 (s, 2H), 0,91 (s, 3H) ppm. MS: M/e 465 (M+1)⁺.

Соединение C1:
2-бутоксид-8-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин

Этап А: трет-бутил(2-бутоксипиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат

К перемешанному раствору 2-бутоксипиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амина (50 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли ди-трет-бутидикарбоната (130 мг, 0,6 ммоль) и ДМАП (10 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разводили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (100 мг, 100%) в виде белых твердых веществ. MS: M/e 308 (M+1)⁺.

Этап В: трет-бутил(8-бром-2-бутоксипиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат

К перемешанному раствору добавляли трет-бутил(2-бутоксипиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат (100 мг, 0,3 ммоль) в

MeCN (10 мл), NBS (115 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (150 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 386 (M+1)⁺.

Этап C: трет-бутил
(2-бутоксигидрокси(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат

К перемешанному раствору трет-бутил(8-бром-2-бутоксипиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по капле n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,75 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 мин медленно добавляли раствор 3-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (85 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением титульного продукта (100 мг, 67%). MS: M/e 498 (M+1)⁺.

Этап D:
2-бутоксигидрокси(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин

Раствор трет-бутил(2-бутоксигидрокси(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (100 мг, 0,2 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (10 мг, 13,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35 - 7,02 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,38 - 2,32 (m, 4H), 1,68 - 1,62 (m, 4H), 1,40 (s, 2H), 1,19 - 1,15 (m, 2H), 0,90 - 0,85 (m, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

Соединение C2:
2-бутоксигидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин

Этап A: трет-бутил
(2-бутоксигидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат

К перемешанному раствору трет-бутил(8-бром-2-бутоксипиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (100 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по капле $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексане, 0,75 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 мин медленно добавляли раствор 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (100 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (220 мг, 100%), который непосредственно применяли на этапе. MS: M/e 497 ($M+1$)⁺.

Этап

В:

2-бутоксиг-8-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин

Раствор

трет-бутил(2-бутоксиг-8-(гидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (220 мг, 0,26 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et_3SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et_3SiH . К осадку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (10 мг, 10,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,19 (s, 4H), 4,26 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,39 - 2,31 (m, 4H), 1,72 - 1,61 (m, 6H), 1,40 (dq, $J = 14,3$, 7,2 Гц, 2H), 0,98 - 0,87 (m, 3H) ppm. MS: M/e 381 ($M+1$)⁺.

Соединение

С3:

5-бутоксиг-3-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-с]пиримидин-7-амин

Этап А: метил-7-амино-5-гидроксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилат

К раствору диметил-3-оксопентандиоата (50 г, 0,29 моль) в этаноле (500 мл), добавляли ДМФ-ДМА (34,5 г, 0,29 моль) и смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Затем добавляли гидразинкарбоксимид гидроклорид (35,4 г, 0,32 моль) и раствор нагревали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до кт осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (24 г, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,99 (br,s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (br,s, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,76 (s, 3H) ppm. MS: M/e 209 ($M+1$)⁺

Этап В: метил-7-амино-5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилат

1-иодбутан-(6,6 г, 36 ммоль) добавляли к раствору метил-7-амино-5-гидроксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилата (5 г, 24 ммоль) в ДМФ (100 мл). Раствор перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду (50 мл), и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали до получения желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (6,1 г, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,01 (br,s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,20 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,71 - 1,66 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 0,89 (t, J=8,0 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 265 (M+1)⁺.

Этап С: метил-7-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидине-3-карбоксилат

(Вос)₂O (7,7 г, 35,2 ммоль) добавляли по капле к раствору метил-7-амино-5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилата (3,1 г, 11,7 ммоль) и ДМАП (714 мг, 5,9 ммоль) в ТГФ (250 мл). После добавления суспензия становилась прозрачной. Продолжали перемешивать при кт в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=25%) с получением продукта (4,2 г, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,30 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,80 - 1,76 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,97 (t, J=8,0 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 465 (M+1)⁺.

Этап D: трет-бутил(5-бутокси-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамат

К раствору алюмогидрида лития (782 мг, 20,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0°C добавляли по капле метил-7-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилат (4,2 г, 10,3 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали постепенно при кт в течение 2 ч. Затем смесь гасили 0,8 мл воды, затем 0,8 мл раствора NaOH (15%) и 2,4 мл воды. Твердое вещество фильтровали и осадок суспендировали 100 мл метанола в течение 1 часа. После фильтрования фильтровальный осадок снова суспендировали 100 мл метанола. После фильтрования комбинированный фильтрат выпаривали с получением желаемого продукта (1,9 г, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,76 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,04 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 12H), 0,97 (t, J=8,0 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 337 (M+1)⁺.

Этап E: трет-бутил(5-бутокси-3-формилпиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамат

К охлажденному раствору трет-бутил(5-бутокси-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамата (1,2 г, 3,6 ммоль) в ТГФ (110 мл) при 0°C, добавляли реагент Десса-Мартина (3,1 г, 7,2 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем постепенно нагревали до кт в течение 30 мин. Раствор гасили водой при 0°C до

прозрачного раствора и экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой концентрировали и очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=25%) для получения продукта в виде бесцветного масла (270 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,31 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,76 - 1,70 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 12H), 0,95 (t, J=8,0 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 335 (M+1)⁺.

Этап F:
трет-бутил-4-(5-((5-бутоксид-7-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)(гидрокси)метил)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

К охлажденному раствору добавляли по капле трет-бутил-4-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (289 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C (продуваемом N₂), *n*-BuLi (1,6 M, 1,2 мл). После перемешивали при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил-(5-бутоксид-3-формилпиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамат (270 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до кт в течение 2 ч. Раствор гасили раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой высушивали Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который в дальнейшем очищали при помощи CombiFlash (ПЭ:ЭА=50%) и преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1) с получением чистого продукта (80 мг, 16%). MS: M/e 632 (M+1)⁺.

Этап G:
5-бутоксид-3-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-с]пиримидин-7-амин

Смесь трет-бутил-4-(5-((5-бутоксид-7-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)(гидрокси)метил)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в триэтилсилане (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) нагревали при 30 °C в течение 2 ч. Затем концентрировали при помощи масляного насоса при 60°C с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=7:1) с получением продукта (5 мг, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,12 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,97 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,12 - 4,09 (m, 3H), 3,51 - 3,38 (m, 4H), 2,91 - 2,65 (m, 4H), 1,76 - 1,72 (m, 2H), 1,49 - 1,45 (m, 2H), 0,98 (t, J=8,0 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 416 (M+1)⁺.

Соединение C4:
6-пропокси-3-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

Этап А: 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

К перемешанному раствору 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (2 г, 8,7 ммоль)

в ДМФ (20 мл), добавляли бис(4-метоксибензил)амин (2,7 г, 10,44 ммоль) и DIEA (2,3 г, 17,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь разводили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (2,8 мг, 80%) в виде твердого белого вещества. MS: M/e 308 (M+1)⁺.

Этап В: N,N-бис(4-метоксибензил)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

К перемешанному раствору 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (2,2 г, 5,4 ммоль) в бутиловом спирте (10 мл), добавляли бутанолят натрия (50 мл, 4 М в бутиловом спирте). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Осадок добавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (2 г, 85,8%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 437 (M+1)⁺.

Этап

C:

8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбальдегид

В 100 мл круглодонную колбу добавляли ДМФ (5 мл), POCl₃ (900 мг, 5,88 ммоль) добавляли к ДМФ при 0°C. Реакцию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К данному раствору добавляли N,N-бис(4-метоксибензил)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (300 мг, 0,69 ммоль). Реакцию перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (300 мг, 94%) в виде твердого вещества желтого цвета. MS: M/e 475 (M+1)⁺.

Этап

D:

(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол

К перемешанному раствору 1-(4-бромбензил)пирролидина (140 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по капле n-BuLi (1,6 М в гексане, 0,93 ммоль, 0,58 мл). После перемешивания в течение 50 мин, медленно добавляли раствор

8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбальдегида (150 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением продукта (60 мг, 25,6%). MS: M/e: 636 (M+1)⁺.

Этап E:

6-бутокси-3-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

Раствор

(8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (60 мг, 0,09 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. Осадок добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (5 мг, 14,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,04 (s, 2H), 4,29 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,20 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,35 - 1,19 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,3 Гц, 3H) ppm. MS: M/e 380 (M+1)⁺.

Соединение C5:

6-бутокси-3-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

Этап A:

трет-бутил-4-(5-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-бутоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(5-бром-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по капле n-BuLi (1,6 M в гексане, 0,99 ммоль, 0,618 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбальдегида (201 мг, 0,66 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением продукта (120 мг, 24,2%). MS: M/e: 752 (M+1)⁺.

Этап В: 6-бутоксиг-3-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин

Раствор

трет-бутил-4-(5-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-бутоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,16 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et₃SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et₃SiH. Осадок добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до кт и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ с получением продукта (10 мг, 15,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,68 (br,s, 2H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 4,24 (br,s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,6, 3H) ppm. MS: M/e 396 (M+1)⁺.

Соединение С6: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

Этап А:

2,4-дихлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин

К раствору 2,4-дихлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (3,76 г, 20 ммоль) в ДМФ (40 мл), добавляли DIPEA (4,2 мл, 24 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (4,3 мл, 24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали, разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x5). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и осадок очищали при помощи флеш-хроматографии с получением целевого соединения (3 г, 47%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 318 (M+1)⁺.

Этап В:

2-хлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

Водный аммоний (20 мл) добавляли к раствору 2,4-дихлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (5 г, 15,8 ммоль) в пропан-2-оле (20 мл), реакционную смесь перемешивали в автоклаве при 95°C в течение 7 часов, экстрагировали EtOAc (25 мл x 4). Комбинированные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и осадок очищали при помощи флеш-хроматографии с получением целевого соединения (3,2 г, 68%) в виде белого твердого вещества. MS: M/e 299 (M+1)⁺.

Этап С:

2-бутоксн-5-((2-(триметилсилнл)этоксн)метнл)-5Н-пнрроло[3,2-d]пнрнмндын-4-амнн

Смесь

2-хлор-5-((2-(триметилсилнл)этоксн)метнл)-5Н-пнрроло[3,2-d]пнрнмндын-4-амнна (3 г, 10 ммоль) и n-BuONa/n-BuOH (20%, 9,6 мл) перемешнвалн при 80°C в течение 5 часов. Раствор гаснлн H₂O (10 мл). Водный раствор экстрагнрвалн ЭА (20 мл X 4). Собранные органические слон промывалн солевым раствором, высушнвалн над Na₂SO₄, фнльтрвалн и концентрнрвалн. Полученный осадок очнщалн при помощи хроматографнн на колонке с получннем продукта (3,3 г, 95%). MS: M/e 337 (M+1)⁺.

Этап D: 2-бутоксн-5Н-пнрроло[3,2-d]пнрнмндын-4-амнн

Смесь

2-бутоксн-5-((2-(триметилсилнл)этоксн)метнл)-5Н-пнрроло[3,2-d]пнрнмндын-4-амнна (3,3 г, 10 ммоль) и CF₃COOH перемешнвалн при комнатной температуре в течение ночи. Реакцню гаснлн насыщенным раствором NaHCO₃. Водный раствор экстрагнрвалн ЭА (20 мл x3). Собранный органический слой промывалн солевым раствором, высушнвалн над Na₂SO₄, фнльтрвалн и концентрнрвалн. Полученный осадок очнщалн при помощи хроматографнн на колонке с получннем (1,53 г, 74%). MS: M/e 207 (M+1)⁺.

Этап E:

трет-бутил-4-(5-((4-амнно-2-бутоксн-5Н-пнрроло[3,2-d]пнрнмндын-7-нл)(гндроксн)метнл)-3-метнлпнрндын-2-нл)пнперазнн-1-карбокслат

Смесь 2-бутоксн-5Н-пнрроло[3,2-d]пнрнмндын-4-амнна (206 мг, 1 ммоль), трет-бутил-4-(5-формнл-3-метнлпнрндын-2-нл)пнперазнн-1-карбокслата (458 мг, 1,5 ммоль) и K₂CO₃ (166 мг, 1,5 ммоль) в CH₃OH (1 мл) и H₂O (1 мл) перемешнвалн при комнатной температуре в течение двух дней. Реакцню гаснлн насыщенным раствором NaHCO₃. Водный раствор экстрагнрвалн ЭА (25 мл x4). Собранные органические слон промывалн солевым раствором, высушнвалн над Na₂SO₄, фнльтрвалн и концентрнрвалн. Полученный осадок очнщалн при помощи хроматографнн на колонке с получннем продукта (203 мг, 40%) MS: M/e 512 (M+1)⁺.

Этап F:

2-бутоксн-7-((5-метнл-6-(пнперазнн-1-нл)пнрндын-3-нл)метнл)-5Н-пнрроло[3,2-d]пнрнмндын-4-амнн

К перемешанному раствору продукта Этапа A (206 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) при -15°C, добавлялн Et₃SiH (0,5 мл) и ТФУ (0,5 мл). Реакцнонную смесь перемешнвалн при 0°C в течение ночи. Раствор гаснлн насыщенным NaHCO₃ (5 мл). Водный раствор экстрагнрвалн ЭА (10 мл x4). Собранные органические слон промывалн солевым раствором, высушнвалн над Na₂SO₄, фнльтрвалн и концентрнрвалн. Полученный осадок

очищали при помощи хроматографии на колонке с получением продукта (82 мг, 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,45(s, 1H), 8,04 (d, $J = 4$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 4$ Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 4$ Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 8H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 8,0$ Гц, 3H) ppm. MS: M/e 396 (M+1)⁺.

HEK293-Blue анализ по гену репортеру hTLR7:

Клеточную линию HEK-Blue-hTLR7 (Invivogen, Cat. No. hkb-htlr7) модернизировали так, чтобы экспрессию секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) можно было индуцировать активированными NF- κ и AP-1 через стимуляцию TLR7 человека при помощи агонистов TLR7.

Клетки HEK-Blue-hTLR7 засеивали при плотности 4×10^4 клеток/лунку в объеме 180 мкл в 96-луночные планшеты DMEM (Cat. No. 11965-092), добавляли 10% (об./об.) убитую нагреванием эмбриональную бычью сыворотку (FBS) (Gibco, 10099-1441), 100 ед/мл пенициллин и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122), содержащую 50 ед/мл пенициллина и 50 мг/мл стрептомицина и 10% (об./об.) убитую нагреванием эмбриональную бычью сыворотку. Клетки оставляли на 5 ч, затем обрабатывали повышающимся количеством тестируемых соединений при 37°C в течение 24 ч. Затем 20 мкл супернатанта из каждой лунки инкубировали с 180 мкл раствора субстрата Quanti-blue при 37°C в течение 10-30 мин до определения активности SEAP при 620-655 нм при помощи спектрофотометра. Значение EC50 для каждого соединения вычисляли при помощи программного обеспечения GraphPad Prism с применением сигмоидальной функции «доза-ответная реакция».

Определение стимуляции TLR7 при помощи HEK-Blue

Данное исследование разработано для изучения стимуляции белка TLR7 в клеточной линии HEK-Blue hTLR7 при помощи активации NF- κ B. Клетки HEK-Blue hTLR7 получали при помощи котрансфекции гена hTLR7 и репортерного гена с оптимизированной секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазой (SEAP) в клетках HEK293. Репортерный ген SEAP помещали под контроль IFN- β минимального промотера, слитого с пятью NF- κ B и AP-1-связывающими сайтами. Стимуляция лиганда TLR7 активирует NF- κ B и AP-1, которые индуцируют экспрессию SEAP. Уровни SEAP могут быть легко определены при помощи среды обнаружения HEK-Blue, среда для культивирования клеток, позволяющей определять SEAP в реальном времени. Среда обнаружения HEK-Blue содержит все вещества, необходимые для клеточного роста и цветной субстрат специфичный к SEAP. SEAP гидролизует субстрат, что приводит к пурпурному/синему окрашиванию, которое может быть измерено при помощи спектрофотометра.

В случае роста до 50-80% конфлюентности клетки НЕК-Blue hTLR7 помещали в 96-луночный планшет (costar 3599) при плотности 40000 клеток/луноку. Затем соединения добавляли в серийных разведениях в 10 точках в диапазоне концентрация от 0,04 нМ до конечной концентрации 10 мкМ в 0,1% ДМСО/НЕК-Blue Detection. Планшеты затем инкубировали в течение 16 ч при 37°C в 5% CO₂ и вортексировали в течение 30 сек до измерения. Оптическую плотность считывали при 620-655 нм на оборудовании BMG PHERAstar FSX. EC50 для каждого соединения определяли при помощи вычисления процентов максимальной активации, идентифицированной при помощи резиквимода.

Таблица 1: Соединения серии А ("D" относится к EC50 >10 мкмоль; А1-А76 тестировали при помощи QUANTI-BLUE, А77-А124 тестировали при помощи среды обнаружения НЕК-Blue)

Номер соединения	EC50 (нмоль)	Номер соединения	EC50 (нмоль)
A1	900	A2	920
A3	D	A4	1846
A5	1271	A6	1507
A7	D	A8	3029
A9	D	A10	1174
A11	D	A12	D
A13	D	A14	D
A15	D	A16	D
A17	D	A18	D
A19	D	A20	1749
A21	2866	A22	5708
A23	D	A24	D
A25	D	A26	D
A27	D	A28	1789
A29	2601	A30	3519
A31	D	A32	861
A33	1059	A34	3369
A35	2068	A36	880
A37	D	A38	1858
A39	543	A40	602
A41	1591	A42	1380

A43	822	A44	1012
A45	3845	A46	D
A47	D	A48	D
A49	4319	A50	D
A51	D	A52	D
A53	1432	A54	D
A55	D	A56	D
A57	375	A58	246
A59	D	A60	246
A61	183	A62	D
A63	996	A64	3998
A65	D	A66	387
A67	585	A68	D
A69	1238	A70	D
A71	1174	A72	462
A73	D	A74	D
A75	D	A76	D
A77	19,2	A78	23
A79	10	A80	446
A81	310	A82	5
A83	42,6	A84	6,9
A85	4,5	A86	57,7
A87	10,5	A88	D
A89	10	A90	8,9
A91	2,1	A92	122
A93	1,7	A94	13,8
A95	8,0	A96	4,3
A97	1,0	A98	11
A99	14,4	A100	15
A101	0,78	A102	3,7
A103	2,4	A104	10
A105	61	A106	1,6
A107	1,3	A108	0,8
A109	3,4	A110	4,0

A111	1,9	A112	0,93
A113	24	A114	1
A115	0,72	A116	37,8
A117	13	A118	11
A119	146	A120	3,9
A121	0,63	A122	6,0
A123	0,7	A124	1,2

Таблица 2: Соединение серии C ("D" относится к EC50 больше 10 мкмоль; C1-C6 тестировали при помощи QUANTI-BLUE)

Номер соединения	EC50 (нмоль)	Номер соединения	EC50 (нмоль)
C1	D	C2	D
C3	D	C4	D
C5	D	C6	1075

Определение стимуляции TLR8 при помощи обнаружения НЕК-Blue

Данное исследование разработано для исследования стимуляции белка TLR8 человека в клеточной линии НЕК-Blue hTLR8 при помощи мониторинга активации NF-κB. Клетки НЕК-Blue hTLR8 получали при помощи котрансформации гена hTLR8 и репортерного гена оптимизированной секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) в клетках НЕК293. Репортерный ген SEAP помещали под контроль минимального промотера IFN-β, слитого с пятью NF-κB и AP-1-связывающими сайтами. Стимуляция лиганда TLR 8 активирует NF-κB и AP-1, которые индуцируют экспрессию SEAP. Уровни SEAP могут быть определены при помощи среды обнаружения НЕК-Blue, клеточной культуральной среды, позволяющей определять SEAP в реальном времени. Среда обнаружения НЕК-Blue содержит все вещества, необходимые для роста клеток и цветной субстрат, специфичный к SEAP. SEAP гидролизует субстрат, что приводит к пурпурному/синему окрашиванию, которое можно измерить при помощи спектрофотометра.

В случае роста до 50-80% конфлюентности клетки НЕК-Blue hTLR7/8 помещали в 96-луночный планшет (costar 3599) при плотности 40000 клеток/луночке. Затем добавляли соединения в серийных разведениях в 10 точках в диапазоне концентрации от 1 нМ до конечной концентрации 10 мкМ в 0,1% ДМСО/среда обнаружения НЕК-Blue. Затем планшеты инкубировали в течение 16 ч при 37°C в 5% CO₂. Оптическую плотность при

620-655 нм считывали на приборе BMG PHERAstar FSX. EC50 для каждого соединения определяли за счет вычисления процентов максимальной активации, идентифицированной при помощи резиквиода и мотолиода.

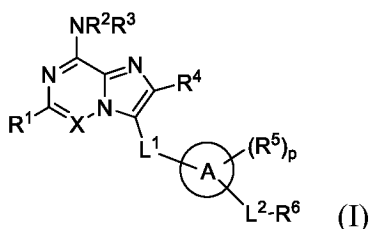
Таблица 3: Соединения для клеток НЕК-Blue hTLR8 ("D" относится к EC50 больше 10 мкмоль)

Номер соединения	EC50 (нмоль)	Номер соединения	EC50 (нмоль)
A8	187	A10	572
A43	255	A58	183
A77	293	A78	1135
A79	69	A80	D
A81	6246	A82	22
A83	458	A84	192
A85	41	A86	541
A87	434	A88	D
A89	199	A90	112
A91	15	A92	872
A93	13,5	A94	146
A95	19	A96	29
A97	10	A98	163
A99	129	A100	195
A101	8,6	A102	134
A103	47	A104	24
A105	622	A106	12
A107	16	A108	21
A109	47	A110	65
A111	47	A112	9
A113	98	A114	6,8
A115	7	A116	51
A117	532	A118	21
A119	2972	A120	59
A121	19	A122	113
A123	15	A124	105

Хотя настоящее изобретение описано совместно с конкретными воплощениями, приведенными выше, многие альтернативы, модификации и другие вариации будут очевидны специалистам в области техники. Все такие альтернативы, модификации и вариации находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где

X представляет собой N;

где R⁷ представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил;

L¹ представляет собой -(CR^aR^b)_m-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^a-, -C(O)NR^a-, -NR^aC(O)-, -NR^aC(O)O-, -NR^aC(O)NR^b-, -SO₂NR^a-, -NR^aSO₂-, -NR^aS(O)₂NR^b-, -NR^aS(O)NR^b-, -C(O)NR^aSO₂-, -C(O)NR^aSO- или -C(=NR^a)NR^b-,

где m представляет собой число от 1 до 8, и одна или две группы CR^aR^b в -(CR^aR^b)_m- незамещены или замещены одной или более группами, выбранными из O, S, SO, SO₂, C(O) и NR^a;

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил, гетероарил или -OR^c;

где R^c представляет собой водород, алкил, алкокси-алкил-, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

R¹ представляет собой -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -COR^{1a}, -SO₂R^{1a}, -C(=O)OR^{1a}, -C(=O)NR^{1a}R^{1b}, -C(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -N(R^{1a})C(=O)R^{1b}, -N(R^{1a})C(=O)OR^{1b}, -N(R^{1a})C(O)NR^{1b}R^{1c}, -N(R^{1a})S(O)NR^{1b}R^{1c}, -N(R^{1a})S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}SO₂R^{1b}, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{1d};

R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен одним, или двумя, или тремя заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₈-алкила, необязательно замещенного

R^{1e} , циклоалкила, необязательно замещенного R^{1e} , гетероциклила, необязательно замещенного R^{1e} , арила, необязательно замещенного R^{1e} , гетероарила, необязательно замещенного R^{1e} , $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (где n представляет собой число от 3 до 10) или $-OR^{1f}$;

где R^{1e} представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксид, амино ($-NH_2$), алкиламино, диалкиламино или $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный галогеном;

где R^{1f} представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-4}$ -алкилом или галогеном;

R^{1d} в каждом случае независимо представляет собой водород, оксо, $-CN$, $-NO_2$, амино ($-NH_2$), алкиламино, диалкиламино, галоген, галоалкил, алкил, галоалкокси, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R^2 и R^3 в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, где указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из оксо, $-CN$, $-NO_2$, амино ($-NH_2$), алкиламино, диалкиламино, галогена, гидроксид, галоалкила, алкила, галоалкокси, алкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила;

R^4 представляет собой водород, галоген, циано, $-NO_2$, $-OR^{4a}$, $-SR^{4a}$, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-COR^{4a}$, $-SO_2R^{4a}$, $-C(=O)OR^{4a}$, $-C(=O)NR^{4a}R^{4b}$, $-C(=NR^{4a})NR^{4b}R^{4c}$, $-N(R^{4a})C(=O)R^{4b}$, $-N(R^{4a})C(=O)OR^{4b}$, $-N(R^{4a})C(O)NR^{4b}R^{4c}$, $-N(R^{4a})S(O)NR^{4b}R^{4c}$, $-N(R^{4a})S(O)_2NR^{4b}R^{4c}$, $-NR^{4a}SO_2R^{4b}$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{4d} .

R^{4a} , R^{4b} и R^{4c} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидроксид, NH_2- , алкиламино, диалкиламино или алкокси;

R^{4d} в каждом случае независимо представляет собой водород, оксо, $-CN$, $-NO_2$, галоген, NH_2- , алкиламино, диалкиламино, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила,

арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, NH_2 -, алкиламино-, диалкиламино- или алкокси-

кольцо А представляет собой арил или гетероарил;

R^5 представляет собой галоген, гидроксигруппу, алкил, галоалкил, алкокси, галоалкокси, -оксо- или $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5a}$, где R^{5a} представляет собой водород, алкил или галоалкил;

р представляет собой число 0, 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой прямую связь, $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_t-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{NR}^d-$, где R^d представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ -алкил, где t представляет собой число от 1 до 8, и одна или две группы CR^fR^g в $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_t-$ незамещены или замещены одной или более группами, выбранными из O, S, SO, SO_2 , C(O) и NR^f ;

R^f и R^g в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R^6 представляет собой $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6c} ;

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен галогеном, гидроксигруппой, NH_2 -, алкиламино-, диалкиламино- или алкокси-

R^{6c} независимо представляет собой водород, галоген, циано-, $-\text{NO}_2$ -, $-\text{OR}^{6d}$ -, $-\text{SR}^{6d}$ -, $-\text{NR}^{6d}\text{R}^{6e}$ -, $-\text{COR}^{6d}$ -, $-\text{SO}_2\text{R}^{6d}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6d}$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6d}\text{R}^{6e}$ -, $-\text{C}(=\text{NR}^{6d})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ -, $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6e}$ -, $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6e}$ -, $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ -, $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{S}(\text{O})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ -, $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ -, $-\text{NR}^{6d}\text{SO}_2\text{R}^{6e}$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6g} ;

R^{6d} , R^{6e} и R^{6f} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен одним, двумя или тремя

заместителями R^{6g} ;

R^{6g} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано, $-NO_2$, $-OR^{6h}$, $-SR^{6h}$, $-NR^{6h}R^{6i}$, $-COR^{6h}$, $-SO_2R^{6h}$, $-C(=O)OR^{6h}$, $-C(=O)NR^{6h}R^{6i}$, $-C(=NR^{6h})NR^{6i}R^{6j}$, $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$, $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$, $-N(R^{6h})C(O)NR^{6i}R^{6j}$, $-N(R^{6h})S(O)NR^{6i}R^{6j}$, $-N(R^{6h})S(O)_2NR^{6i}R^{6h}$, $-NR^{6h}SO_2R^{6i}$, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил,

R^{6h} , R^{6i} и R^{6j} независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ -алкила, $-C_{1-4}$ -алкокси, гидроксид, нитро, $-NH_2$, алкиламино, диалкиламино или циано.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-OR^{1a}$ или $-NR^{1a}R^{1b}$, где R^{1a} , R^{1b} независимо представляют собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил или $-C_{2-8}$ -алкенил, каждый из указанных $-C_{1-8}$ -алкила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гетероциклила, необязательно замещенного R^{1c} , арила, необязательно замещенного R^{1c} , $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (где n представляет собой число от 3 до 10) или $-OR^{1f}$,

где R^{1c} представляет собой галоген или $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный галогеном;

где R^{1f} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен $-C_{1-4}$ -алкилом или галогеном.

3. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-8}$ -алкила, необязательно замещенного R^{1c} , циклоалкила, необязательно замещенного R^{1c} , гетероциклила, необязательно замещенного R^{1c} , арила, необязательно замещенного R^{1c} , гетероарила, необязательно замещенного R^{1c} , $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (где n представляет собой число от 3 до 10) или $-OR^{1f}$, где R^{1c} и R^{1f} определены в п. 1.

4. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-OR^{1a}$ или $-NHR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой разветвленный $-C_{4-8}$ -алкил, где разветвленный заместитель находится в альфа-положении относительно атома кислорода.

5. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-OR^{1a}$ или $-NHR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой бутан-2-ил, пентан-2-ил, пентан-3-ил, гептан-2-ил, гептан-3-ил, гептан-4-ил, октан-2-ил, октан-3-ил, октан-4-ил или октан-5-ил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^5 представляет собой галоген,

гидрокси, $-C_{1-8}$ -алкил, -гало C_{1-8} -алкил, $-C_{1-8}$ -алкокси, -гало C_{1-8} -алкокси или $-C(=O)OR^{5a}$, где R^{5a} представляет собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил или -гало C_{1-8} -алкил; и p представляет собой число 0, 1 или 2.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где кольцо А представляет собой фенил или 5-8-членный гетероарил, содержащий один, или два, или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы, в качестве членов кольца.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где L^2 представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-$ или $-NR^d$, где R^d представляет собой $-C_{1-6}$ -алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^6 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$, $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, $-C_{2-8}$ -алкинил, -циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из указанных $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила, $-C_{2-8}$ -алкинила, -циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6c} ;

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил;

R^{6c} независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^{6d}$, $-SR^{6d}$, $-NR^{6d}R^{6e}$, $-COR^{6d}$, $-SO_2R^{6d}$, $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ или $-C_{1-8}$ -алкил, причем указанный $-C_{1-8}$ -алкил независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6g} ;

R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород, $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил, гетероциклил или арил, каждый из указанных $-C_{1-8}$ -алкила, $-C_{2-8}$ -алкенила, гетероциклила или арила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6g} ;

R^{6g} в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-OR^{6h}$, $-SR^{6h}$, $-NR^{6h}R^{6i}$, $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$, $-C_{1-8}$ -алкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где R^{6h} и R^{6i} независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ -алкил.

10. Соединение по п. 9, где L^2-R^6 выбран из:

а) L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и R^6 представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома азота в качестве членов кольца, или бициклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы, в качестве членов кольца, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{6c} , где R^{6c} представляет собой $-NR^{6d}R^{6e}$, $-COR^{6d}$, $-OR^{6d}$ или $-C_{1-8}$ -алкил, необязательно замещенный гидрокси, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород, или $-C_{1-8}$ -алкил, или фенил, где указанный алкил необязательно замещен NH_2 -, алкиламино или диалкиламино;

б) L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и R^6 представляет собой $-NR^{6a}R^{6b}$, где R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой водород или C_{1-8} -алкил;

с) L^2 представляет собой прямую связь, и R^6 представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил или $-C_{2-8}$ -алкинил;

д) L^2 представляет собой $-O-$, и R^6 представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил или гетероциклил, указанный $-C_{1-8}$ -алкил и гетероциклил необязательно замещены одним или двумя R^{6c} , где R^{6c} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, $-NR^{6d}R^{6e}$ и $-COR^{6d}$, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой $-C_{1-8}$ -алкил, необязательно замещенный NH_2- , алкиламино или диалкиламино;

е) L^2 представляет собой $-NR^d-$, где R^d представляет собой $-C_{1-6}$ -алкил, и R^6 представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил, $-C_{2-8}$ -алкенил или $-C_{2-8}$ -алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^{6c} , где R^{6c} представляет собой $-C_{1-8}$ -алкил или $-NR^{6d}R^{6e}$, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой $-C_{1-8}$ -алкил; или

ф) L^2 представляет собой прямую связь, и R^6 представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^{6c} .

11. Соединение по п. 10, где L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и R^6 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, триазолил, азепанил, пиперазинил или морфолино, или (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{6c} , где R^{6c} представляет собой $-NR^{6d}R^{6e}$, $-COR^{6d}$, $-OR^{6d}$ или $-C_{1-8}$ -алкил необязательно замещенный гидрокси, где R^{6d} и R^{6e} независимо представляют собой водород, или $-C_{1-8}$ -алкил, или фенил, где указанный алкил необязательно замещен NH_2- , алкиламино или диалкиламино.

12. Соединение по п. 10, где L^2 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$, и R^6 представляет собой пирролидин-1-ил, морфолино, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, пиперазин-1-ил, пиперидин-4-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ил, 4-феноксипиперидин-1-ил, 1H-1,2,4-триазол-1-ил, 4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил или пиперидин-3-ил.

13. Соединение по п. 10, где L^2-R^6 выбран из:

а) пирролидин-1-илметила, морфолинометила, пиперидин-1-илметила, (4-метилпиперазин-1-ил)метила, пиперазин-1-илметила, пиперидин-4-илметила, (4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил)метила, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-илметила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, (4-аминопиперидин-1-ил)метила, (3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метила, (4-феноксипиперидин-1-ил)метила, (1H-1,2,4-триазол-1-ил)метила, (4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)метила или пиперидин-3-илметила;

b) аминометила;

d) 3-(метиламино)пропокси, 3-(диметиламино)пропокси, 3-(диэтиламино)пропокси, 2-аминоэтоксид, 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси, метоксид, 2-(метиламино)этоксид, 2-(N-метилацетамидо)этоксид, 3-(пиперидин-1-ил)пропокси, 3-морфолинопропокси, 3-(пирролидин-1-ил)пропокси, 3-аминопропокси, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси, пиперидин-4-илокси, (1R,5S)-8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси, 1-этилпирролидин-3-илокси или пирролидин-3-илокси; или

e) (2-(диметиламино)этил)(метил)амино.

14. Соединение по любому из пп. 1-7, где кольцо А представляет собой фенил, и L^1 и L^2-R^6 находятся в пара-положениях фенильного кольца, и указанное фенильное кольцо дополнительно необязательно замещено одним R^5 , где L^1 , L^2 , R^5 и R^6 определены п. 1.

15. Соединение по любому из пп. 1-7, где кольцо А представляет собой пиридил, и метиленовая группа и Нет пиридильного кольца находятся в пара-положениях пиридильного кольца, и L^1 и L^2-R^6 находятся в пара-положениях пиридильного кольца, и указанное пиридильное кольцо дополнительно необязательно замещено одним R^5 , где L^1 , L^2 , R^5 и R^6 определены в п. 1.

16. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, выбранные из любого примера от А1 до А124.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

18. Способ модулирования TLR7, включающий введение отдельного соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста TLR7.

20. Способ по п. 19, где заболевание или расстройство представляет собой рак.