

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041983

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.21

(21) Номер заявки
201992158

(22) Дата подачи заявки
2018.04.20

(51) Int. Cl. *A01N 63/00* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

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

(31) 62/488,476; 62/592,542; 62/658,454

(32) 2017.04.21; 2017.11.30; 2018.04.16

(33) US

(43) 2020.04.06

(86) PCT/US2018/028532

(87) WO 2018/195397 2018.10.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кастро Альфредо С., Эванс Кэтрин
Энн (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20060128729

US-A1-20040009978

Pubmed Compound Summary for CID 71138224, "HFJKTMMVPWAAQQUHFFFAOYSA-N", U.S. National Library of Medicine, 21 March 2013 (21.03.2013), p. 1-8; p3 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71138224>)

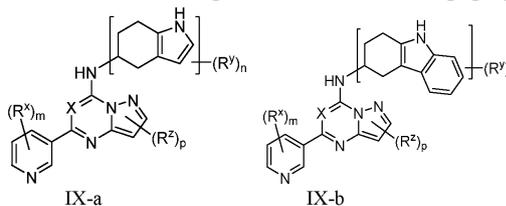
US-A1-20040235877

US-A1-20110281863

Pubmed Compound Summary for CID 56889663, "FEUZRBLRMMOWLUIHFFFAOYSA-N", U.S. National Library of Medicine, 30 March 2012 (30.03.2012), p. 1-11; p3 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56889663>)

Pubmed Compound Summary for CID 56913247, "BIPWCZYHWSCQMCUHFFFAOYSA-N", U.S. National Library of Medicine, 30 March 2012 (30.03.2012), p. 1-11; p3 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56913247>)

(57) В изобретении предложены соединения, выбранные из одной из формул IX-a и IX-b



или их фармацевтически приемлемые соли. Указанные соединения можно применять в качестве ингибиторов АНР. Также предложены композиции, содержащие указанные соединения, и способы лечения АНР-опосредованного нарушения у нуждающегося в этом пациента.

B1

041983

041983

B1

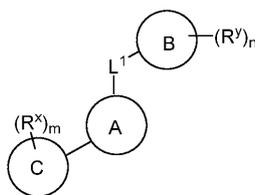
Уровень техники

Арил-гидрокарбонный рецептор (AHR) представляет собой фактор транскрипции, который без лигандов существует в неактивном состоянии в цитоплазме связанным с HSP90. После связывания с лигандом AHR транслоцируется в ядро, где он димеризуется с ARNT с образованием функционального фактора транскрипции. AHR/ARNT связывается с чувствительными к диоксину элементами (от англ. dioxin response elements, DRE) в промоторе многих генов, где и осуществляет модуляцию транскрипции генов. Наиболее хорошо освещенными в литературе генами, регулируемые AHR, являются гены цитохрома P450 Cyp1b1 и Cyp1a1, и активация AHR существенно увеличивает экспрессию этих генов. Таким образом, содержание мРНК Cyp1b1 и Cyp1a1 является селективным показателем активации AHR (обзор см. в Murray et al., 2014). Существует множество экзогенных и эндогенных агонистов AHR, которые активируют указанный рецептор. Наиболее хорошо охарактеризованным классом лигандов являются диоксины. Одним из первых классифицированных эндогенных лигандов является кинуренин, образуемый TDO (Opitz 2011) или IDO (Mezrich 2010). Кинуренин представляет собой стабильный метаболит в пути IDO/TDO и является продуктом разложения триптофана. Было показано, что кинуренин активирует AHR, что определяется по увеличению содержания мРНК Cyp1a1 и/или Cyp1b1 в многоклеточных системах, а также других DRE-регулируемых генов.

Активация AHR обеспечивает противоопухолевые эффекты, действуя непосредственно на опухолевые клетки и опосредованно вызывая иммуносупрессию, тем самым не позволяя собственной иммунной системе организма атаковать опухоль. Например, активация AHR через множество лигандов приводит к увеличению экспрессии FoxP3 и поляризации CD4+ Т-клеток относительно супрессирующей подсистемы, называемой Foxp3+ Т-регуляторными клетками (Tregs). Указанные Т-регуляторные клетки подавляют пролиферацию активированных Т-клеток (Funatake 2005, другие ссылки). Примечательно, что кинуренин, как было показано, индуцирует иммуносупрессивные Tregs через AHR. Кинуренин не влияет на образование Т-регуляторных клеток в AHR-нулевых Т-клетках или в случае добавления антагониста AHR (Mezrich). В дополнение к Tregs активация AHR также приводит к увеличению количества супрессирующих Tr1 Т-клеток (Gandhi 2010). Также было показано, что экспрессия IDO регулируется активацией AHR как в опухолевых клетках, так и в Т-клетках, приводя к значительному подавлению иммунной системы (Vogel). Возможно, AHR также оказывает влияние на иммуноподавляющие миелоидные клетки (Nguyen 2013). Иммуносупрессия часто связана с высокими уровнями провоспалительных цитокинов и есть основания полагать, что AHR вовлечена в активацию многих таких цитокинов, таких как IL-10 (Gandhi 2010, Wagage 2014). Остается неудовлетворенная потребность в разработке ингибиторов AHR для лечения ассоциированных с AHR заболеваний, нарушений и состояний.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве ингибиторов AHR. Такие соединения имеют общую формулу I:



I

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

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для применения для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, связанных с AHR. Такие заболевания, нарушения или состояния включают заболевания, нарушения или состояния, которые описаны в настоящем документе.

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, также подходят для применения для изучения AHR при биологических и патологических явлениях; изучения путей внутриклеточной передачи сигнала и сравнительной оценки новых ингибиторов AHR *in vitro* или *in vivo*.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен график, отражающий снижение уровней экспрессии РНК IL-22 и cyp1a1 при ингибировании соединением согласно настоящему описанию.

На фиг. 2 представлены графики, отражающие уменьшение содержания белка IL-22 (верхний график) и увеличение содержания IL-2 (нижний график) путем обработки активированных Т-клеток соединением согласно настоящему описанию.

На фиг. 3 представлен график, отражающий результаты исследования эффективности в отношении СТ26 носителя, соединения согласно настоящему описанию, анти-PD-1 и их комбинации.

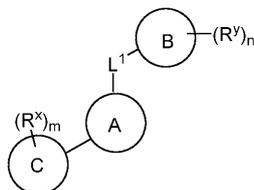
На фиг. 4 представлен график, отражающий результаты исследования эффективности в отношении

B16-IDO носителя, соединения согласно настоящему описанию, анти-PD-1 и их комбинации.

Подробное описание нескольких вариантов реализации

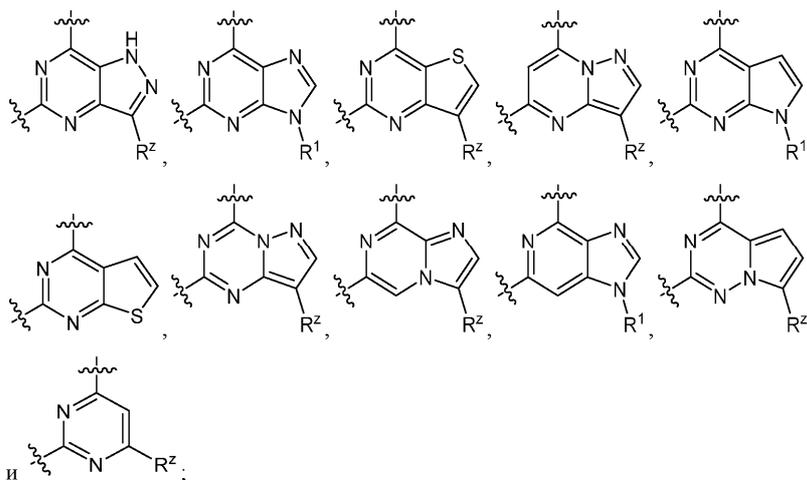
1. Общее описание соединений согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы AHR. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формулы I:



I

или их фармацевтически приемлемую соль, где кольцо A выбрано из:



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

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или замещенную или незамещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^x , R^y и R^z независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$, или два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$;

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

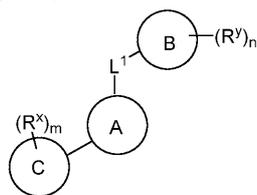
каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5;

кольцо B представляет собой фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо C представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

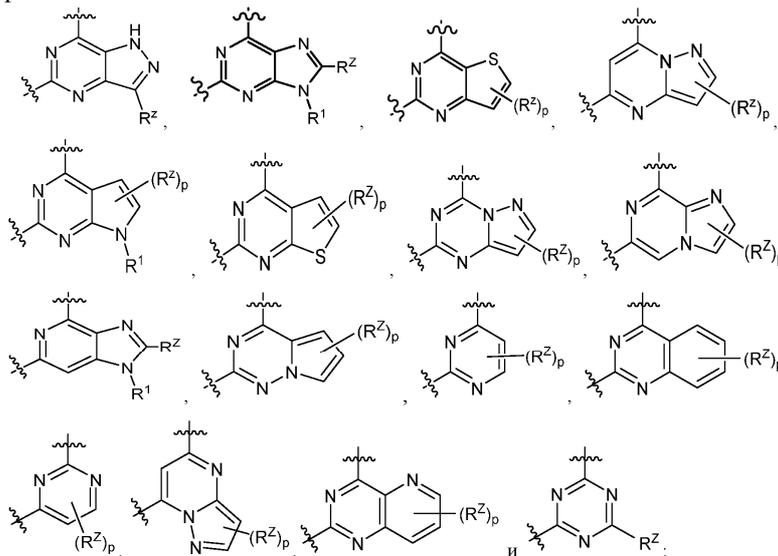
L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L^1 необязательно замещена посредством $-Cu-$, $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$,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

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы АНР, такие соединения включают соединения формулы I':



I'

или их фармацевтически приемлемые соли, где кольцо А выбрано из:



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

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

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

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

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

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

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

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

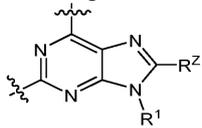
кольцо C представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

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

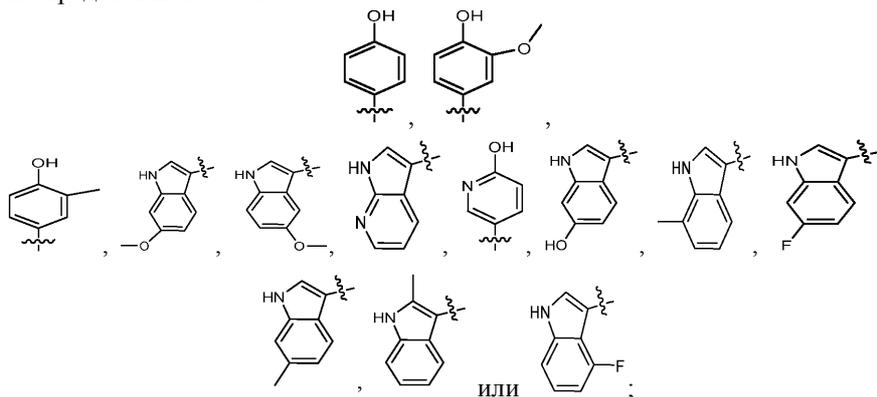
$-N(R)SO_2-$ или $-SO_2N(R)-S$; и

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

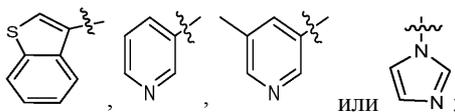
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формулы I', при условии, что, когда кольцо А представляет собой



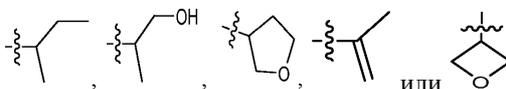
кольцо В не представляет собой



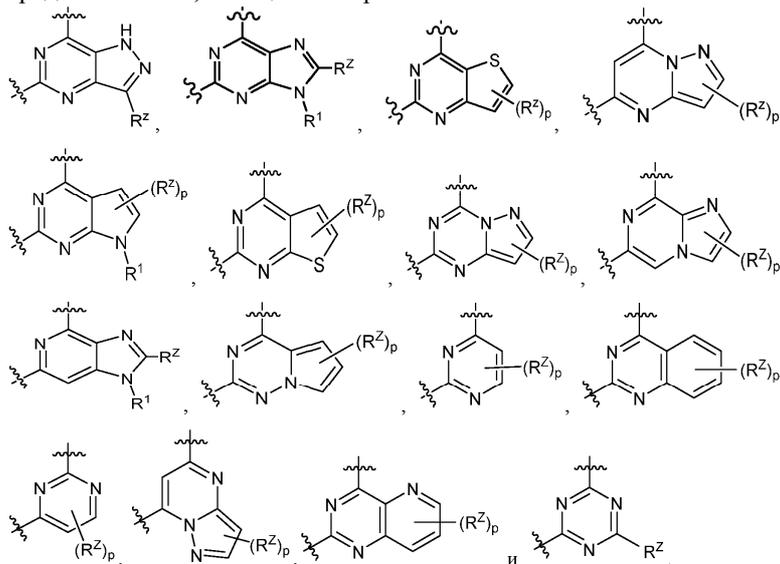
и/или кольцо С не представляет собой



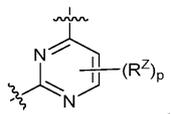
и/или R¹ не представляет собой



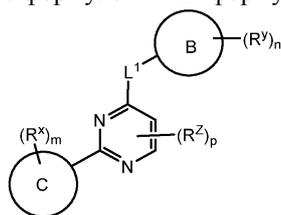
Как в целом определено выше, кольцо А выбрано из:



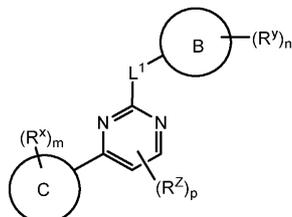
Специалист в данной области техники легко поймет и оценит, что существует множество ориентаций кольца А. В качестве примера, и в целях внесения ясности, когда выбрано, что кольцо А представляет собой



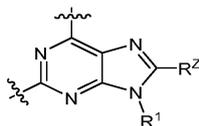
могут быть предусмотрены варианты реализации настоящего изобретения, в которых кольцо А может быть ориентировано в соответствии с формулой I или формулой I' так



или так



Соответственно, обе такие ориентации предусмотрены настоящим изобретением. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формулы I', при условии, что L^1 не представляет собой $-NHCH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формулы I', при условии, что, когда кольцо А представляет собой



L^1 не представляет собой $-NHCH_2CH_2-$.

2. Соединения и определения.

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные выше, и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем описании. В контексте настоящего описания следует использовать следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в источниках "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, I, John Wiley and Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Термин "алифатический" или "алифатическая группа" в контексте настоящего описания означает прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород, или бициклическим углеводород, которые являются полностью насыщенными или которые содержат одну или более единиц ненасыщенности, но не являются ароматическими (также обозначаемые в настоящем описании как "карбоцикл", "карбоалифатический" или "циклоалкил"), которые имеют одну точку присоединения к остальной молекуле. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации "циклоалифатический" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") относится к моноциклическому C_3 - C_6 углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но является ароматическим, и который имеет единственную точку присоединения к остальной молекуле. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейный или разветвленный, замещенный или незамещенный алкил, алкенил, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

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

Термин "низший галогеналкил" относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе, которая является замещенной одним или более атомами галогена. Термин "гетероатом" означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму

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

Термин "ненасыщенный" в контексте настоящего описания означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

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

Термин "алкилен" относится к бивалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т.е. -(CH₂)_n-, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменен заместителем.

Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

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

В контексте настоящего описания термин "циклопропиленил" относится к бивалентной циклопро-

пильной группе следующей структуры:  В контексте настоящего описания термин "циклобутиле-

нил" относится к бивалентной циклобутильной группе следующей структуры:  . В контексте настоящего описания термин "оксетанил" относится к бивалентной оксетанильной группе следующей

структуры:  .

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", используемый отдельно или в качестве части большего фрагмента, как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле" относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общем от пяти до четырнадцати членов колец, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов. Термин "арил" может быть использован взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". Термин "арил" отдельно или в качестве части большего фрагмента, как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле" относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общем от пяти до 10 членов колец, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов. Термин "арил" может быть использован взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая содержит, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина "арил", используемого в настоящем описании, входит группа, в которой ароматическое кольцо гибридно связано с одним или более неароматическими кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное. Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или в качестве части большего фрагмента, например "гетероаралкила" или "гетероаралкокси", относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов, и содержащим 6, 10 или 14 π-электронов, распределенных в циклической матрице, а также содержащим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые в настоящем описании, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо гибридно связано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где указанный радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил,

феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", и любой из указанных терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем указанные алкильные и гетероарильные части независимо являются необязательно замещенными.

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

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его соседней группе при любом гетероатоме или атоме углерода с получением в результате стабильной структуры, и любые атомы кольца могут быть необязательно замещены. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиофенил пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, охазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используются в настоящем описании взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо гибридовано с одним или более арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3H-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, при этом радикал или место присоединения находится на гетероциклическом кольце. Гетероциклическая группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем указанные алкильные и гетероциклильные части независимо являются необязательно замещенными.

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

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

Подходящие моновалентные заместители при замещаемом атоме углерода "необязательно замещенной" группы независимо представляют собой галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен R° ; $-CH=CHPh$, который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$; $-C(S)NR_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ$; $-OP(O)R_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR_3 ; $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ или $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное

насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R° совместно с промежуточным(ыми) атомом(ами) между ними образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещенным, как определено ниже.

Подходящие моновалентные заместители при R° (или кольца, образованном двумя независимыми R° совместно с промежуточными атомами между ними), независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(\text{галоген}-R^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$; $-O(\text{галоген}-R^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(OR^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\circ$ или $-SSR^\circ$, где каждый R° является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенами, и независимо выбран из C₁₋₄ алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R° включают $=O$ и $=S$.

Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода "необязательно замещенной" группы включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNR^\circ_x$, $=NNHC(O)R^\circ_x$, $=NNHC(O)OR^\circ_x$, $=NNHS(O)_2R^\circ_x$, $=NR^\circ_x$, $=NOR^\circ_x$, $-O(C(R^\circ_x))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^\circ_x))_{2-3}S-$, где R^x каждый раз независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связываются с соседними замещаемыми атомами углерода "необязательно замещенной" группы, включают: $-O(CR^\circ_x)_{2-3}O-$, где R^x каждый раз независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие заместители при алифатической группе R^x включают галоген, $-R^\circ$, $-(\text{галоген}-R^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(\text{галоген}-R^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$ или $-NO_2$, где каждый R° незамещен или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенов, и независимо представляет собой C₁₋₄ алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при замещаемом атоме азота "необязательно замещенной" группы включают $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый R[†] независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алифатическую группу, которая может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный $-OPh$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R[†] совместно с промежуточным(ыми) атомом(ами) образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители при алифатической группе R[†] независимо представляют собой галоген, $-R^\circ$, $-(\text{галоген}-R^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(\text{галоген}-R^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$ или $-NO_2$, где каждый R° является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенов, и независимо представляет собой C₁₋₄ алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

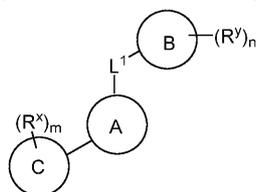
В контексте настоящего описания термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и являются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

Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, fumarатные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроидидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталенсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и тому подобное. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Отдельные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это приемлемо, соли, образованные нетоксичным аммонием, четвертичным аммонием и аминными катионами, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, (низший алкил)сульфонат и арилсульфонат.

Если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем описании, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы таких структур; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры по двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят единственные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные смеси и смеси геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению находятся в рамках объема настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем описании, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, включающие замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, находятся в рамках настоящего изобретения. Такие соединения являются подходящими для применения, например, в качестве инструментов для анализа, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением.

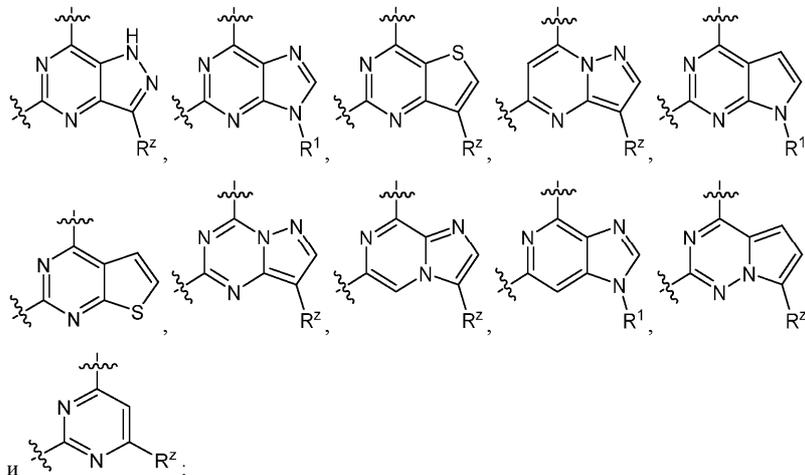
3. Описание иллюстративных вариантов реализации.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы АНР. В некоторых вариантах реализации такие соединения включают соединения формулы I



I

или их фармацевтически приемлемую соль, где кольцо A выбрано из:



каждый R^1 независимо выбран из R, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или $-SO_2RN(R)_2$;
каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или замещенную или незамещенную

группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^x , R^y и R^z независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R или -SO₂R, или два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием =O или =S;

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

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

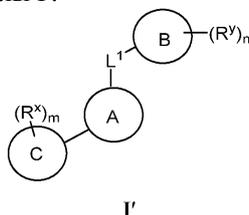
кольцо B представляет собой фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо C представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

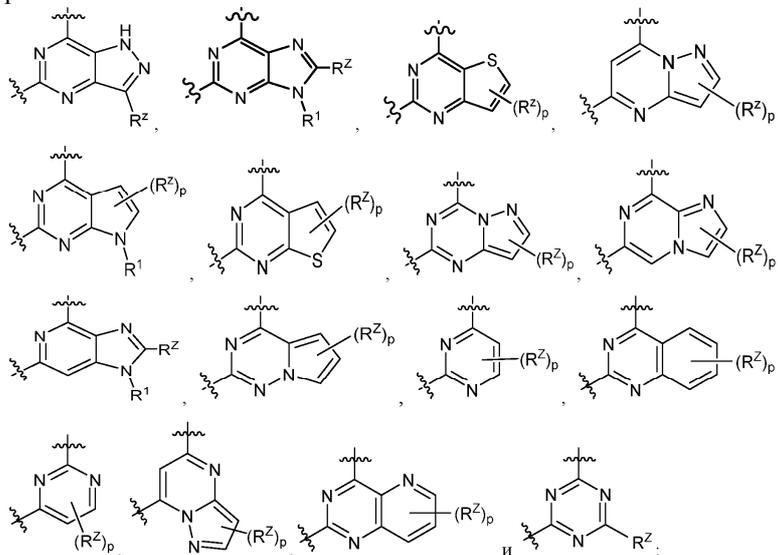
L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L^1 необязательно замещена посредством -Су-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-S; и

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

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены ингибиторы АНР, такие соединения включают соединения формулы I':



или их фармацевтически приемлемую соль, где кольцо A выбрано из:



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

каждый R^1 независимо выбран из R, -C(O)R, -C(O)OR, -SO₂R, -C(O)N(R)₂ или -SO₂RN(R)₂;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или два R при одном и том же атоме азота объединены с промежуточными атомами между ними с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома в дополнение к указанному атому азота, независимо выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый из R^x, R^y и R^z независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R или -SO₂R, или два R^x при одном и том же атоме углерода объединены с образованием =O или =S; или два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием =O или =S;

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

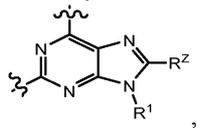
кольцо В представляет собой фенил, 7-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членное бициклическое гетероарильное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

кольцо С представляет собой фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

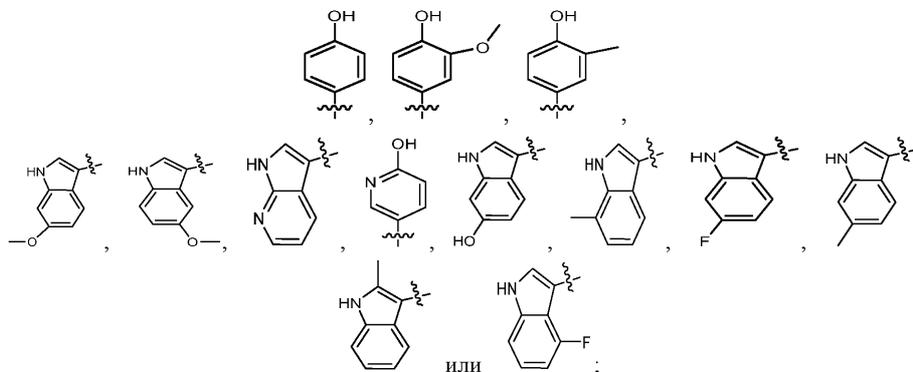
L¹ представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C₁₋₆ членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L¹ необязательно замещена посредством -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-S; и

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

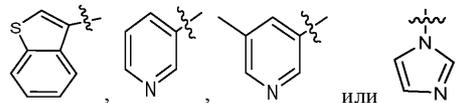
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формулы I', при условии, что, когда кольцо А представляет собой



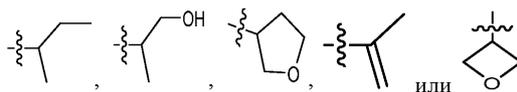
кольцо В не представляет собой



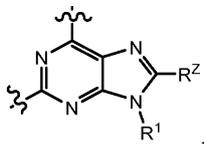
и/или кольцо С не представляет собой



и/или R¹ не представляет собой

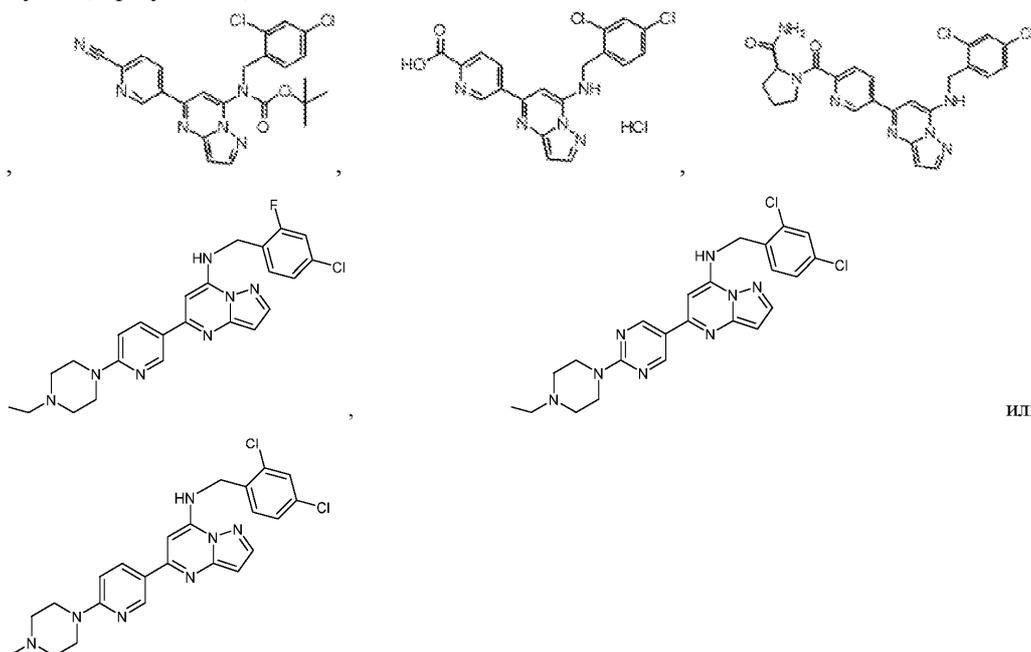


В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формулы I', при условии, что L^1 не представляет собой $-NHCH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формулы I', при условии, что, когда кольцо A представляет собой



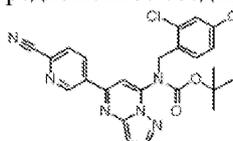
L^1 не представляет собой $-NHCH_2CH_2-$.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I или формулы I', при условии, что соединение не является:

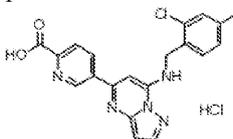


или

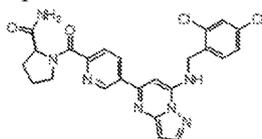
В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой



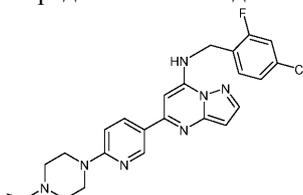
В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой



В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой



В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не представляет собой



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

Как в целом определено выше, каждый R^z независимо представляет собой R , галоген, циано, нитро, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ или $-SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой R . В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой нитро. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-SR$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-C(O)N(R)OR$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-N(R)C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-N(R)C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-OC(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-N(R)SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-SO_2RN(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-C(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-C(O)OR$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-CO(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-S(O)R$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой $-SO_2R$. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R^z выбран из вариантов, представленных ниже в табл. 1.

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

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

Как в целом определено выше, m равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах реализации m это 5. В некоторых вариантах реализации m выбран из вариантов, представленных ниже в табл. 1.

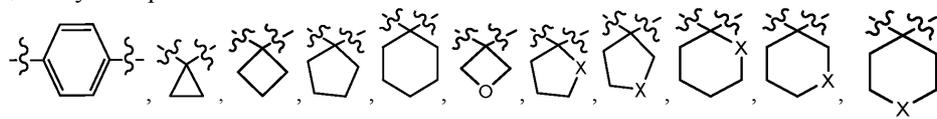
Как в целом определено выше, кольцо B представляет собой фенил, 7-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 12-15-членное частично ненасыщенное или ароматическое трициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 7-10-членное бициклическое частично ненасыщенное или ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 12-15-членное частично ненасыщенное или ароматическое трициклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо B представляет собой тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолзинил, пуридил, нафтиридинил или птеридинил, индолил, изоиндолил, бензотиенил,

бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил или пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он.

В некоторых вариантах реализации кольцо В выбрано из вариантов, представленных ниже в табл. 1.

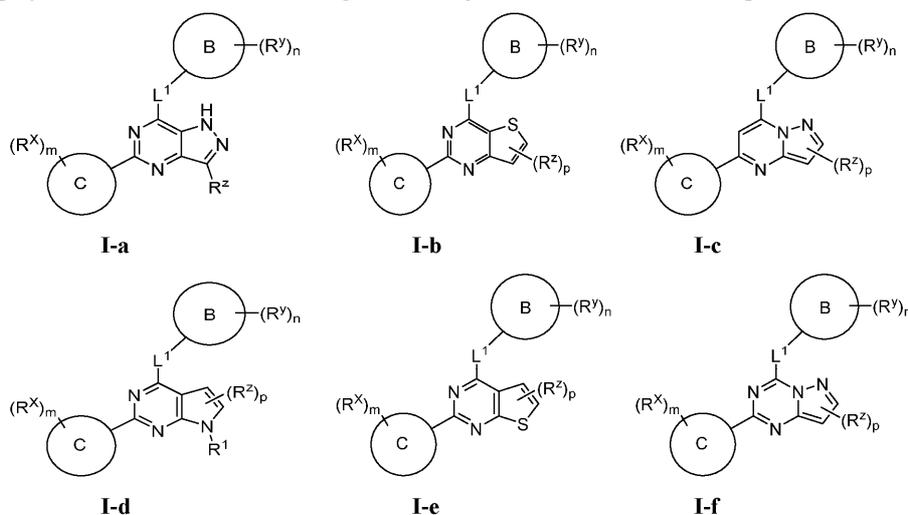
Как в целом определено выше, кольцо С представляет собой фенил, 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил или птеридинил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил или пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. В некоторых вариантах реализации кольцо С выбран из вариантов, представленных ниже в табл. 1. Как в целом определено выше, L^1 представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, где метиленовая единица L^1 необязательно замещена посредством -С-, -О-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO₂-, -N(R)SO₂- или -SO₂N(R)-S. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} членную неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -С-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой фенилен, гетероциклический, гетероарил, циклопропилен, циклобутилен, циклопентил, циклогексил или оксетанил. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -NR-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -N(CH₂)₂-. В некоторых вариантах реализации L^1 выбран из вариантов, представленных ниже в табл. 1.

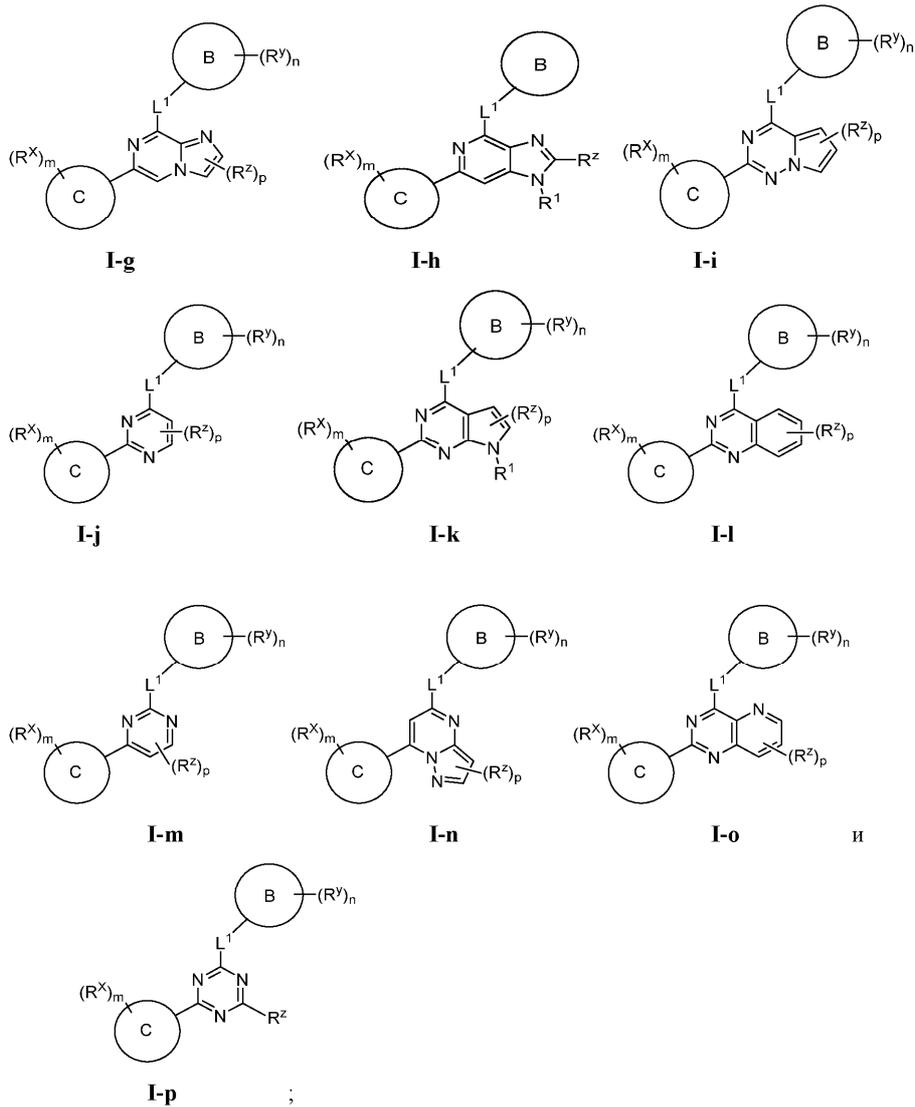
В некоторых вариантах реализации -С- представляет собой фенилен, гетероциклический, гетероарил, циклопропилен, циклобутилен, циклопентил, циклогексил и оксетанил. В некоторых вариантах реализации -С- выбран из:



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

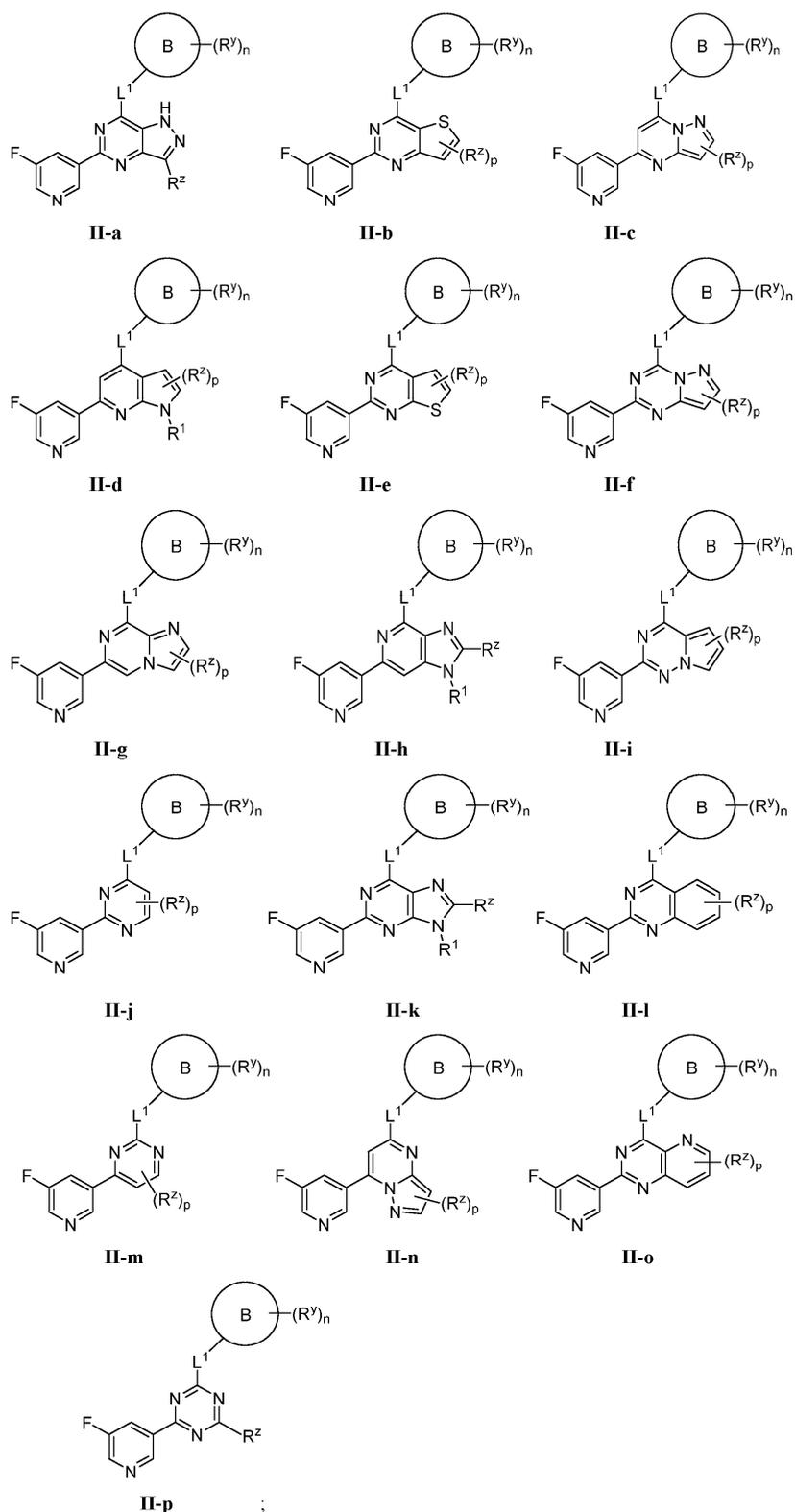
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o и I-p:



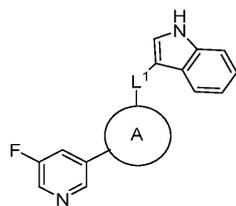


или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так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

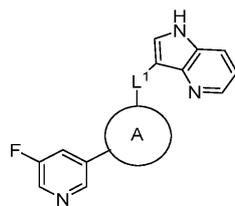
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, II-j, II-k, II-l, III-m, II-n, II-o и II-p:



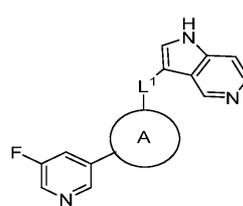
или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i, III-j, III-k, III-l, III-m, III-n, III-o, III-p, III-q, III-r, III-s, III-t, III-u, III-v, III-w, III-x, III-y, III-z, III-aa, III-bb, III-cc, III-dd, III-ee, III-ff, III-gg, III-hh, III-ii, III-jj и III-kk:



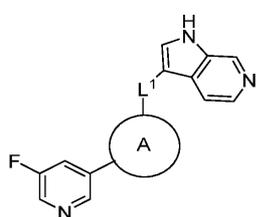
III-a



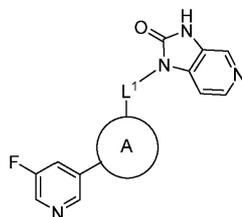
III-b



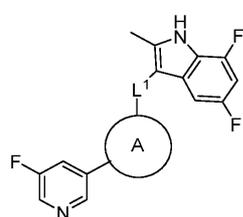
III-c



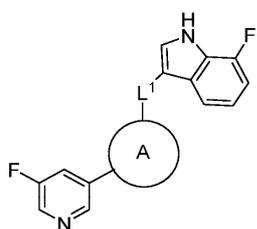
III-d



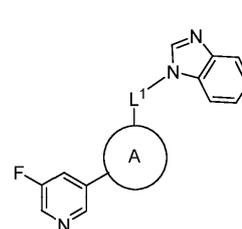
III-e



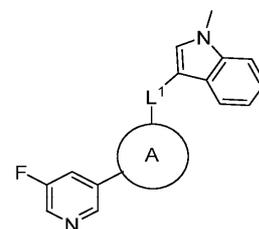
III-f



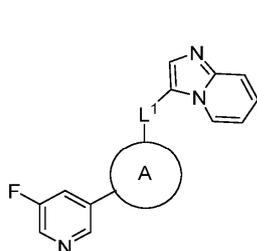
III-g



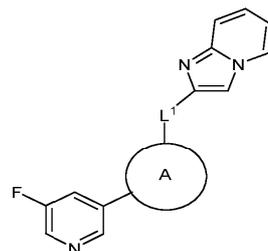
III-h



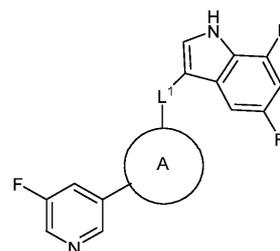
III-i



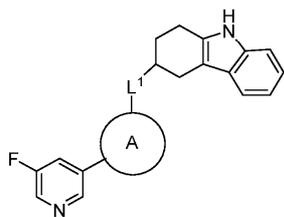
III-j



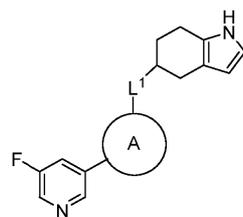
III-k



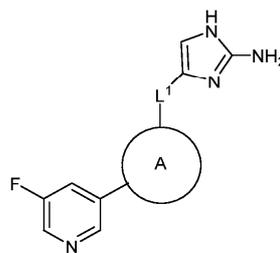
III-l



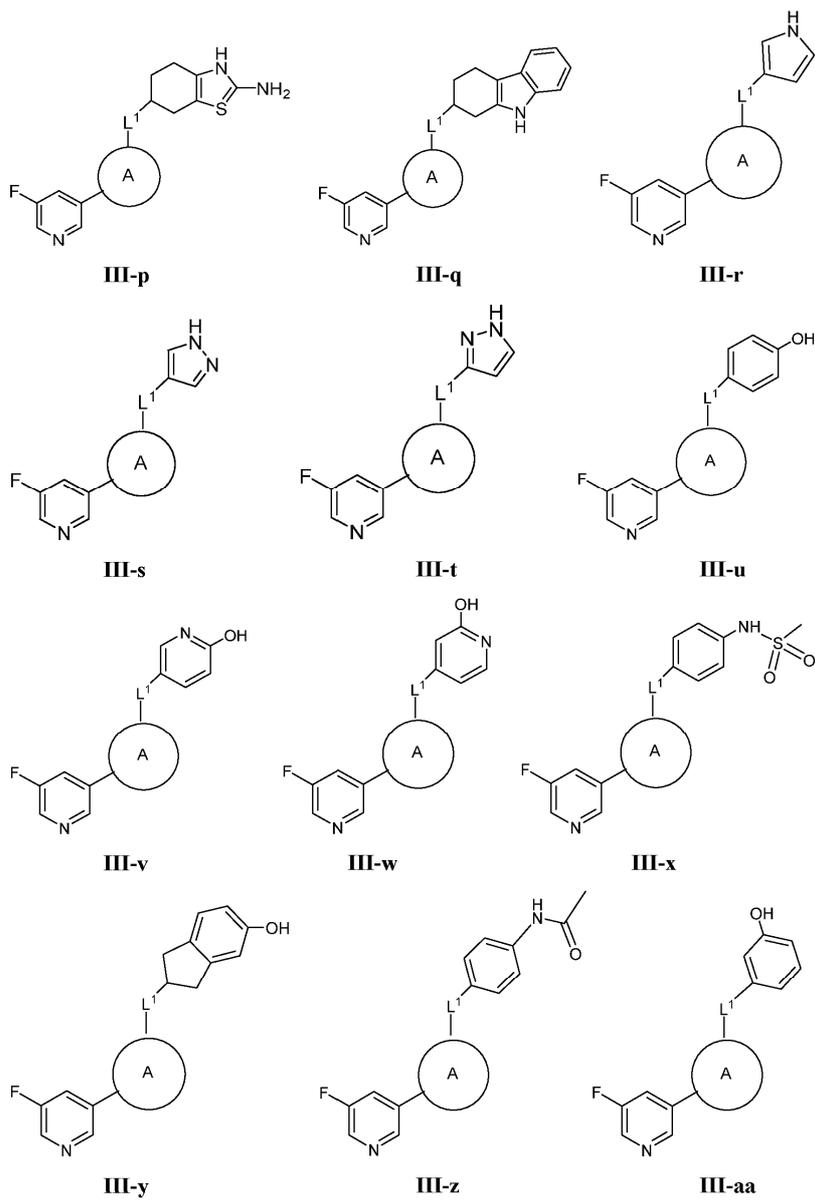
III-m

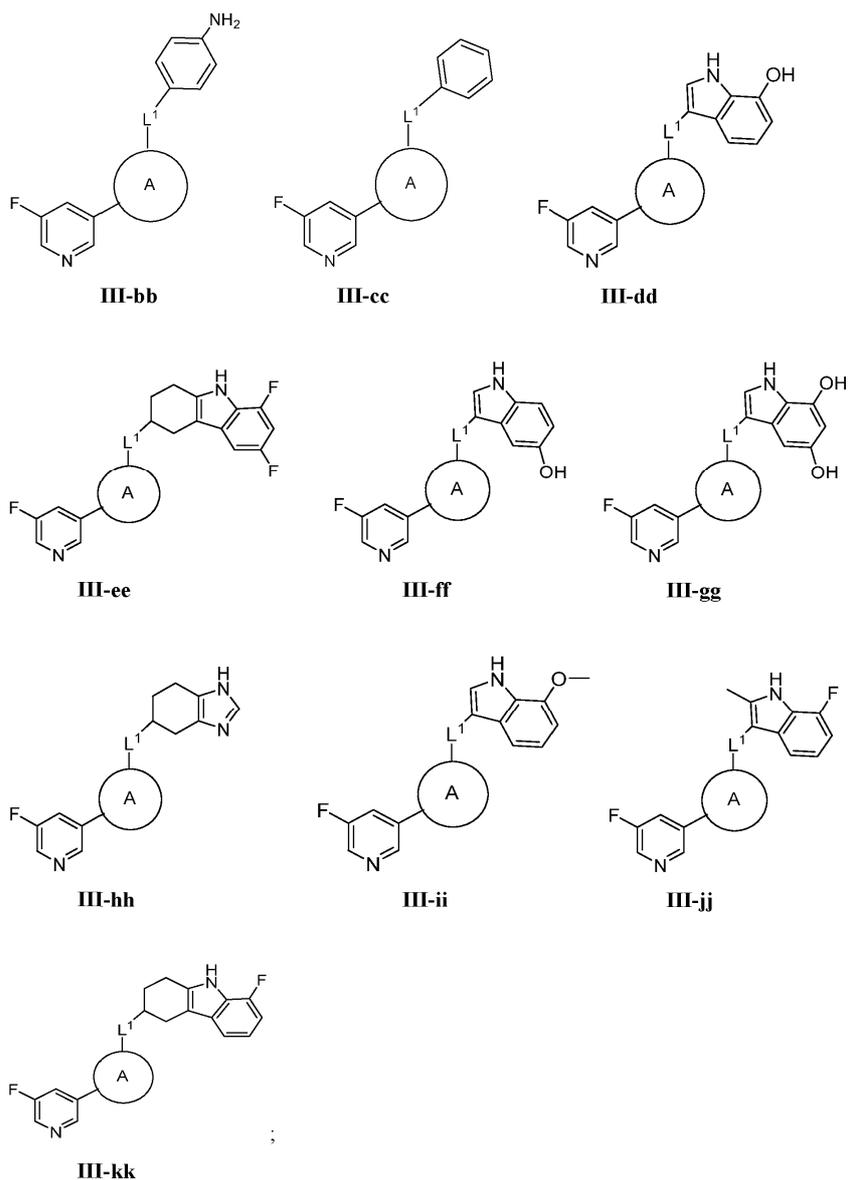


III-n

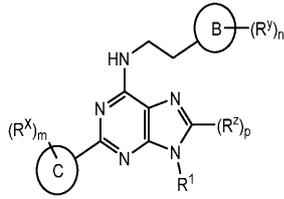


III-o

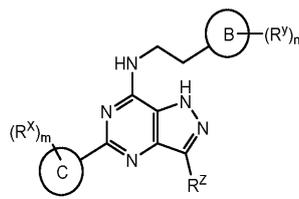




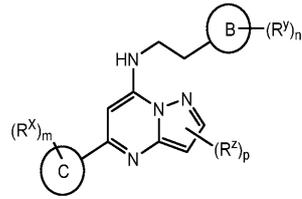
или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-j, IV-k, IV-l, IV-m, IV-n, IV-o, IV-p и IV-q:



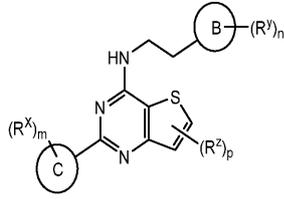
IV-a



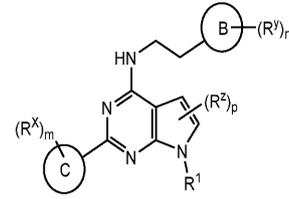
IV-b



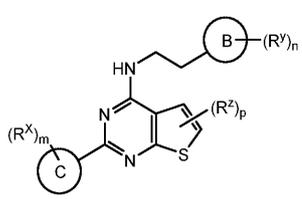
IV-c



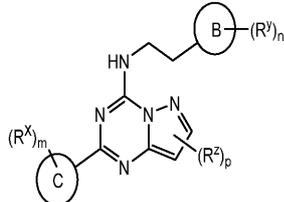
IV-d



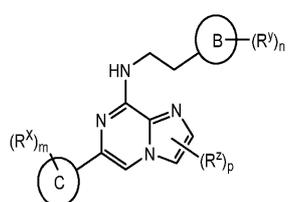
IV-e



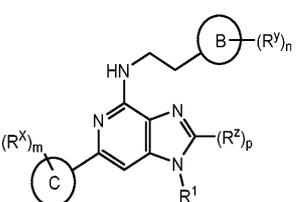
IV-f



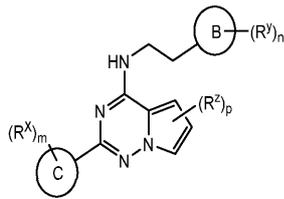
IV-g



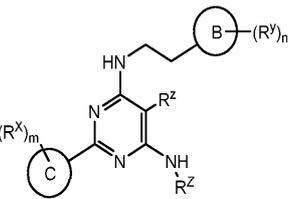
IV-h



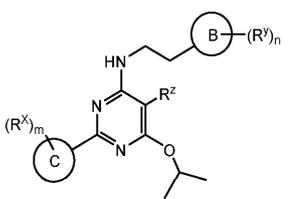
IV-i



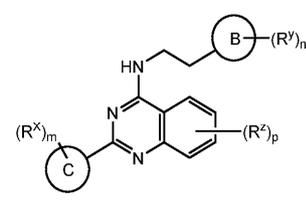
IV-j



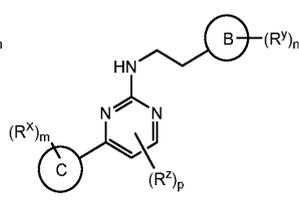
IV-k



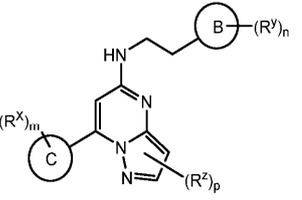
IV-l



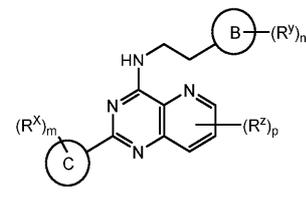
IV-m



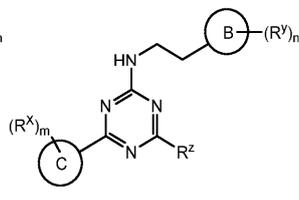
IV-n



IV-o

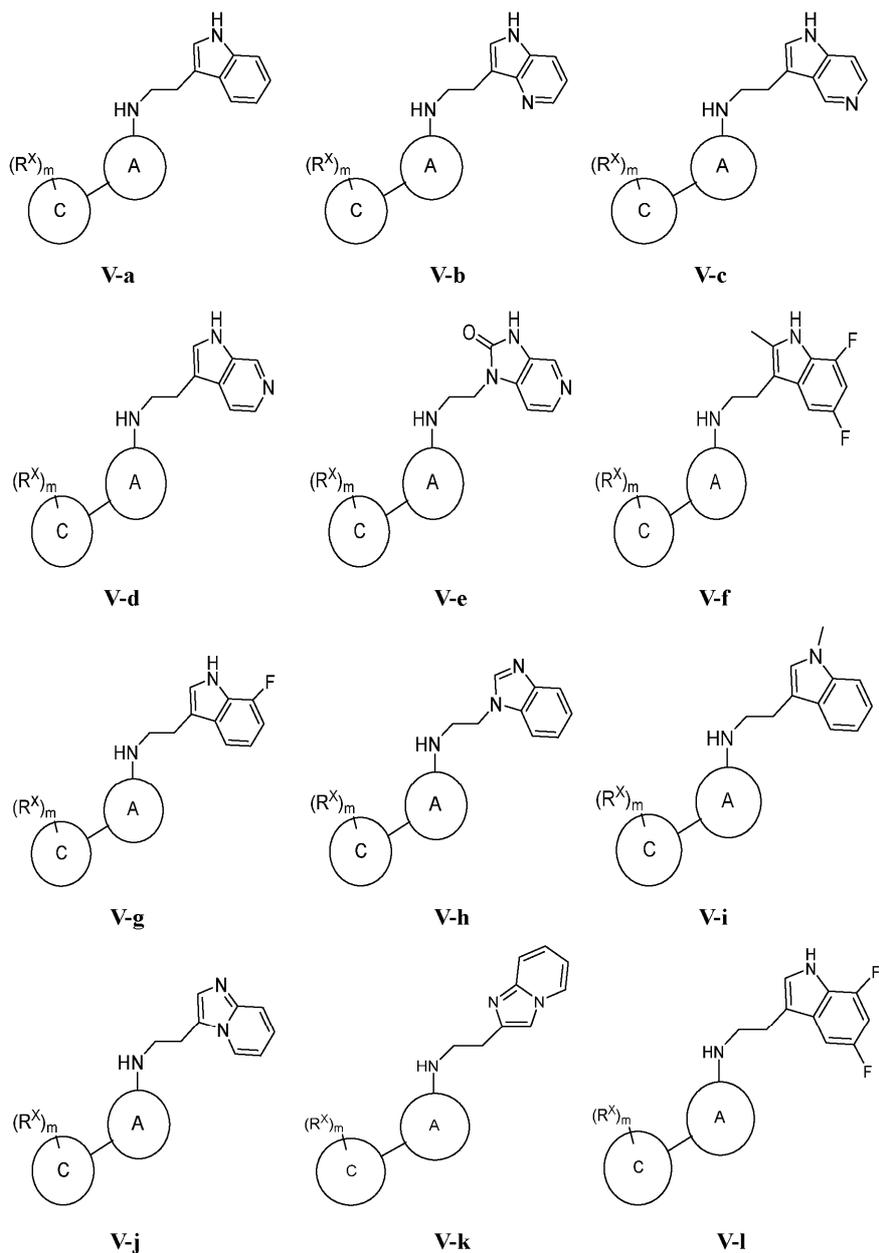


IV-p

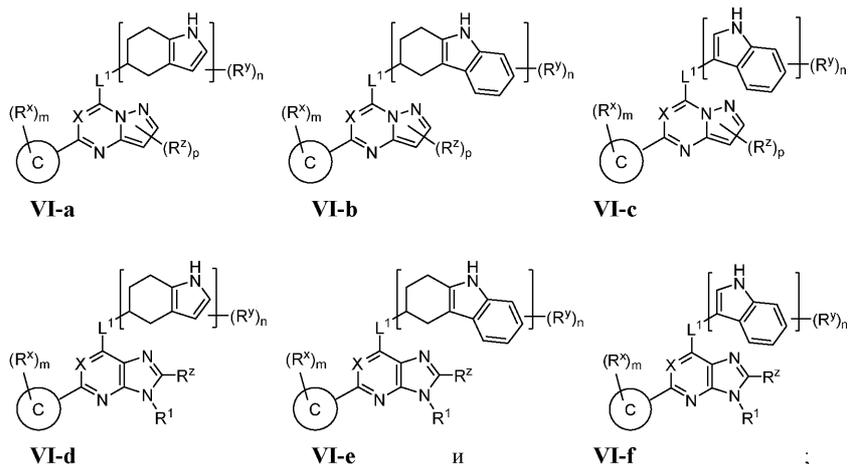


IV-q

или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k и V-l:

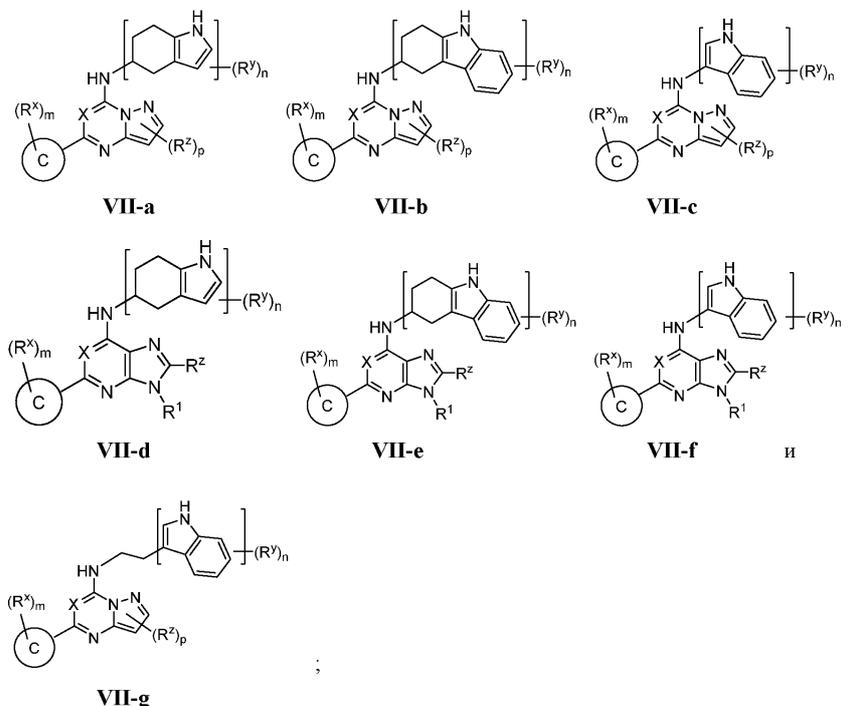


или их фармацевтически приемлемых солей; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e и VI-f:



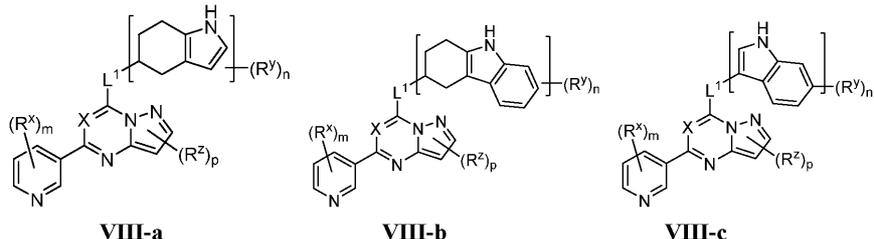
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем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

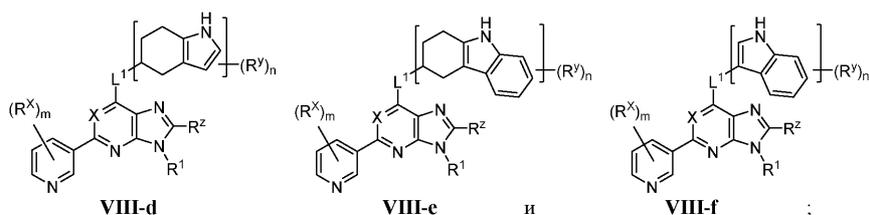
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул VII-a, VII-b, VII-c, VII-d, VII-e, VII-f и VII-g:



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

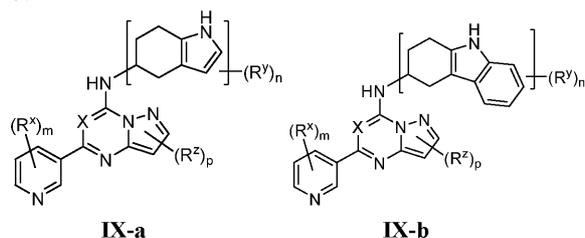
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, VIII-e и VIII-f:





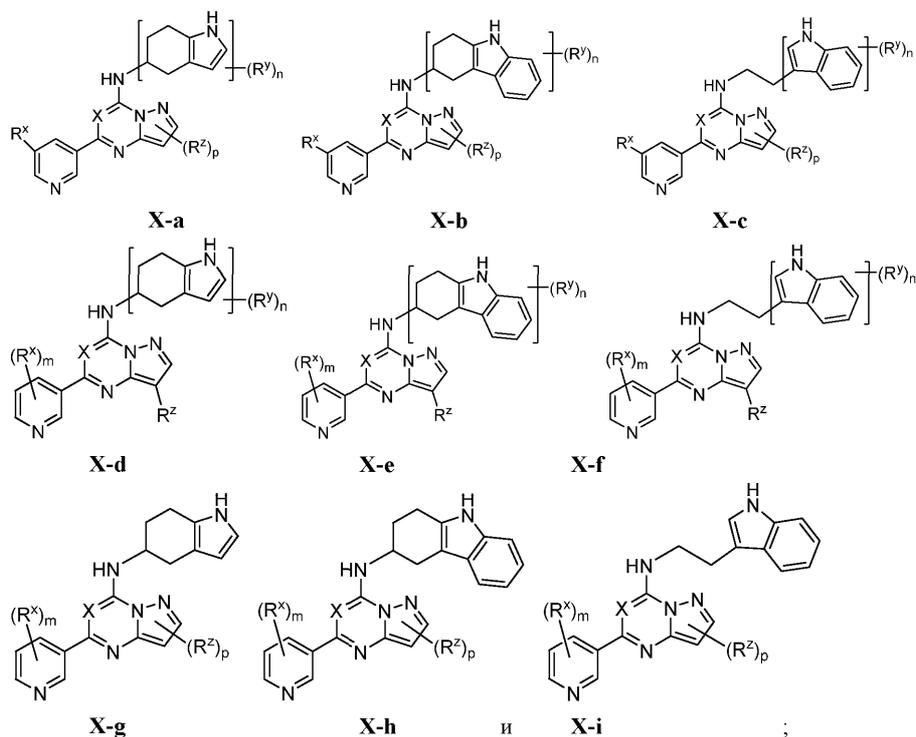
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем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

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из одной из формул IX-a и IX-b:



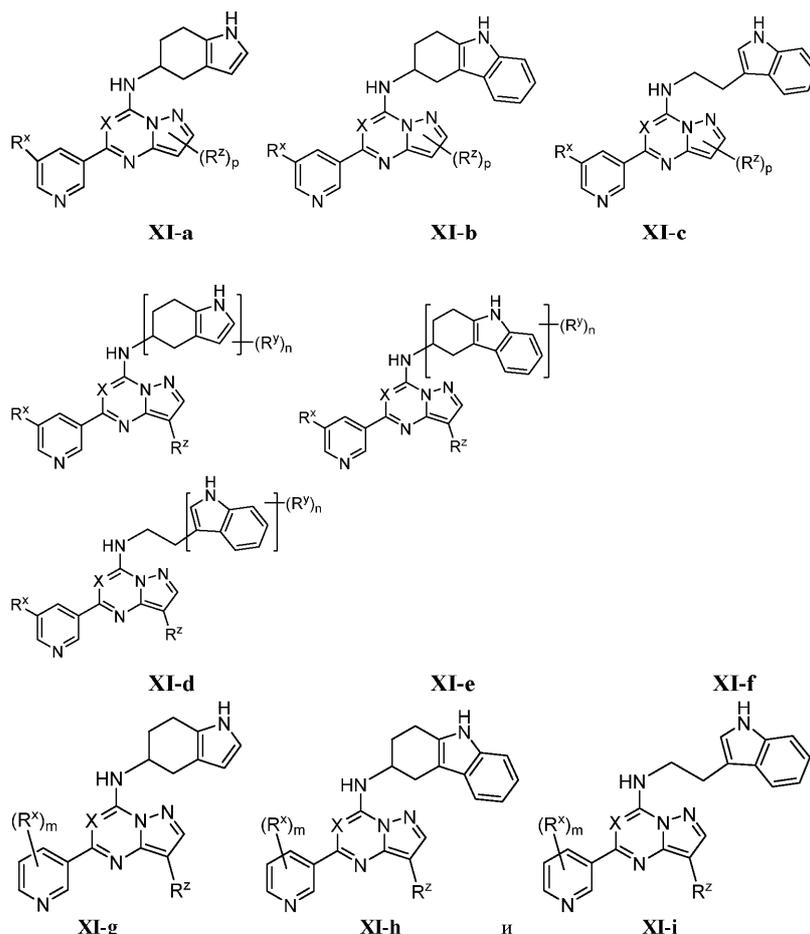
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем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

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, X-f, X-g, X-h и X-i:



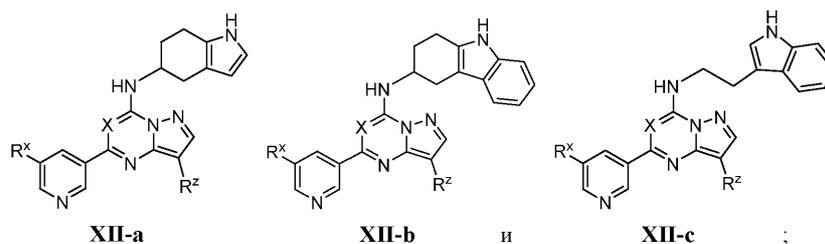
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем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

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул XI-a, XI-b, XI-c, XI-d, XI-e, XI-f, XI-g, XI-h и XI-i:



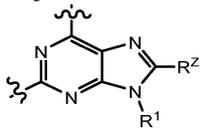
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем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

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любой из формул XII-a, XII-b и XII-c:

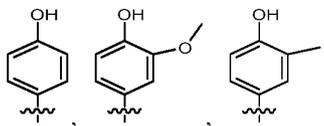


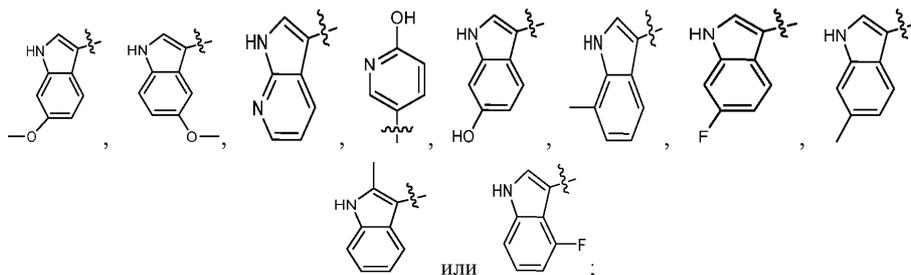
или их фармацевтически приемлемых солей, где X представляет собой N или CH; где каждая переменная является такой, как определено в настоящем документе и описано в вариантах реализации настоящего изобретения для формулы I и формулы I', выше, или описано в вариантах реализации, представленных в настоящем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

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I и формулы I' при условии, что, когда кольцо A представляет собой

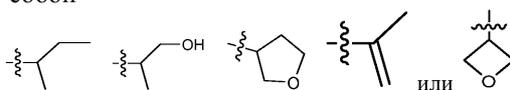
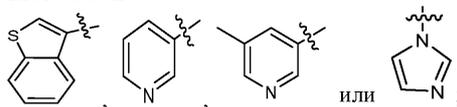


кольцо B не представляет собой

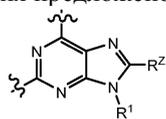




и/или R¹ не представляет собой



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I и формулы I' при условии, что L¹ не представляет собой -NHCH₂CH₂-. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I и формулы I' при условии, что, когда кольцо



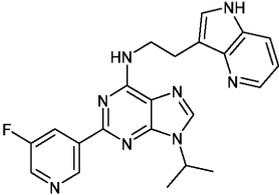
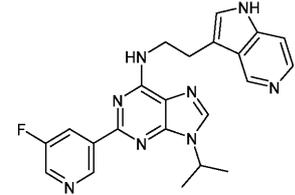
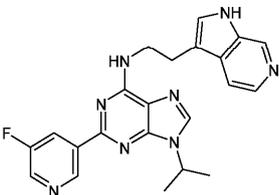
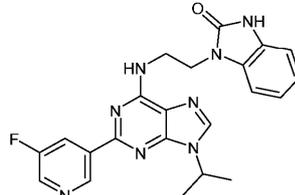
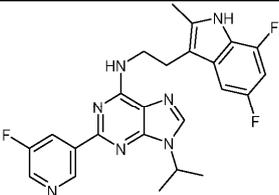
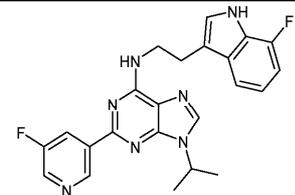
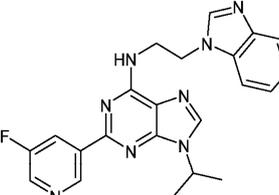
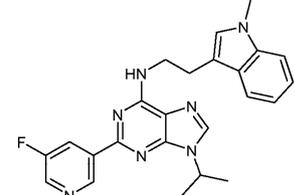
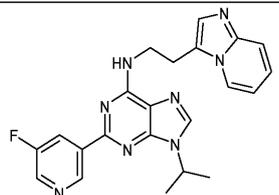
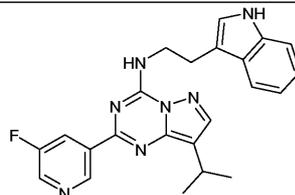
A представляет собой , L¹ не представляет собой -NHCH₂CH₂-.

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению приведены ниже в табл. 1.

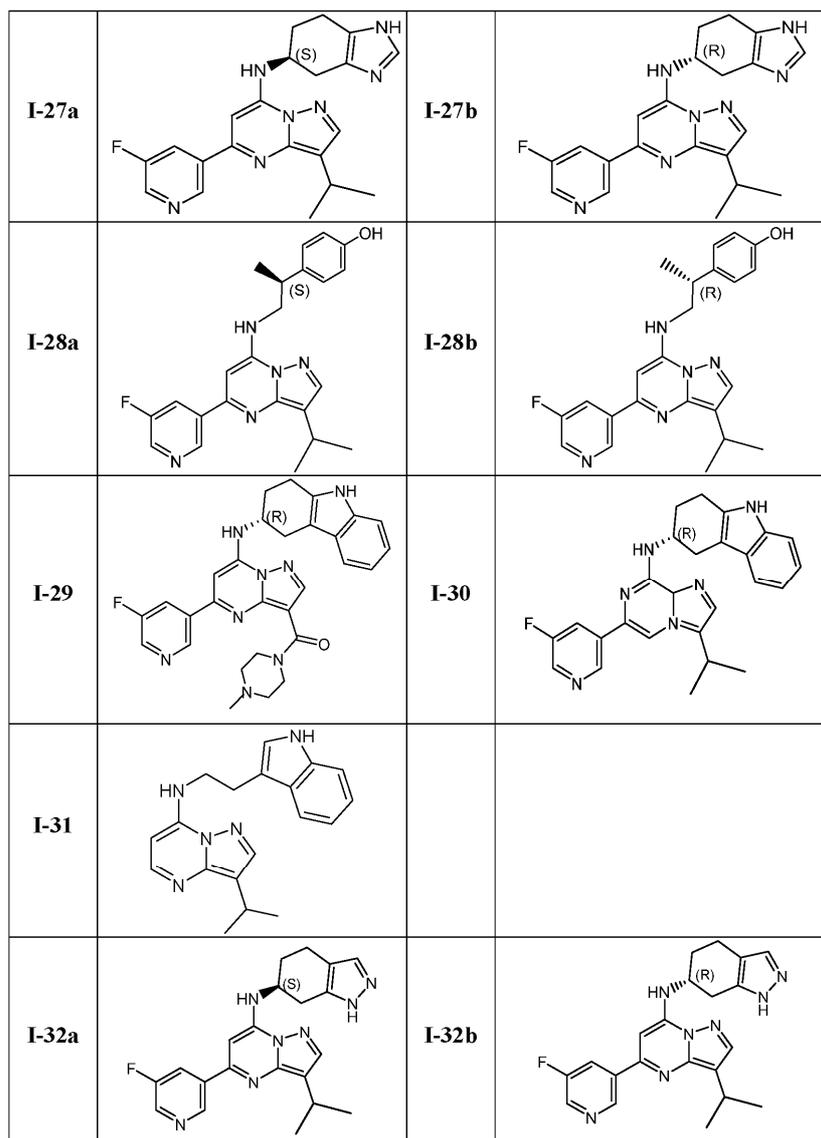
Таблица 1

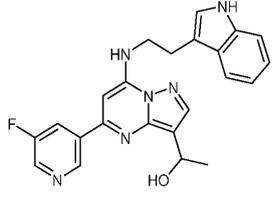
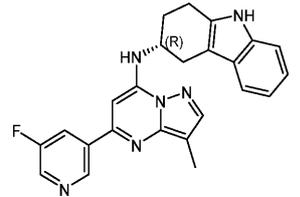
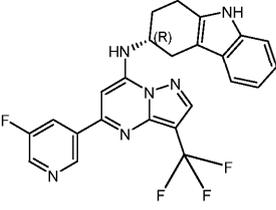
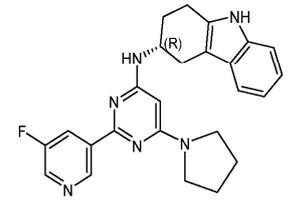
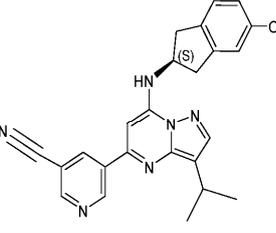
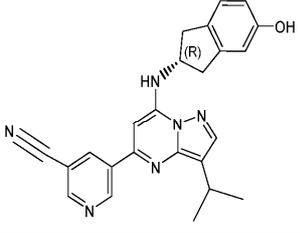
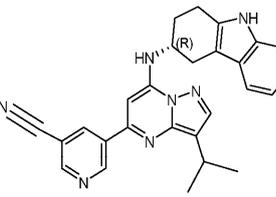
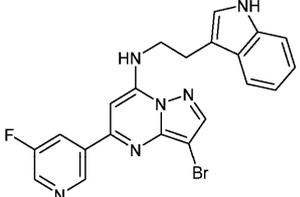
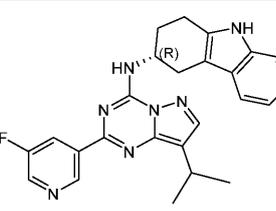
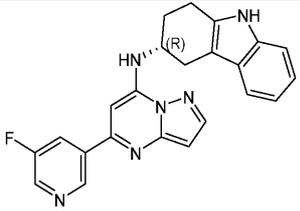
Иллюстративные соединения формулы I

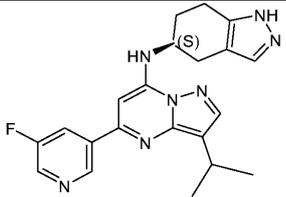
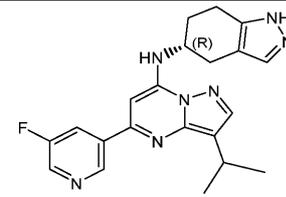
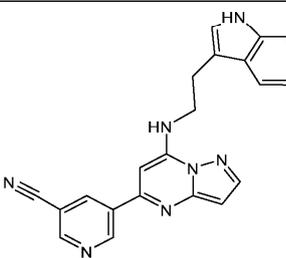
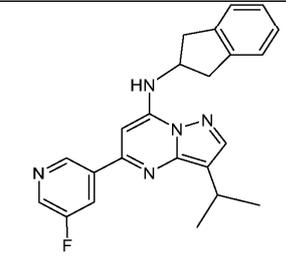
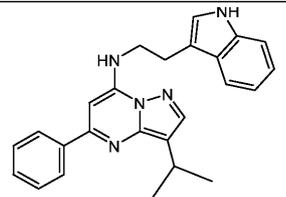
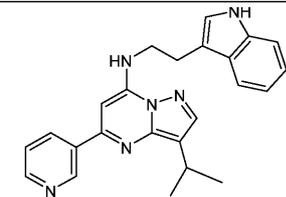
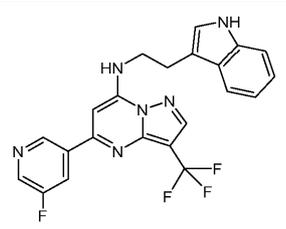
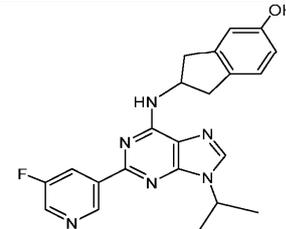
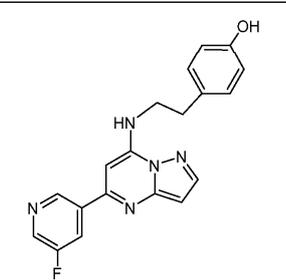
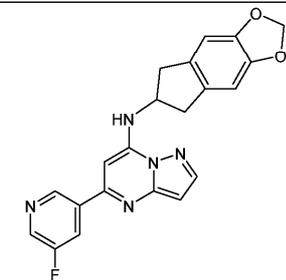
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	

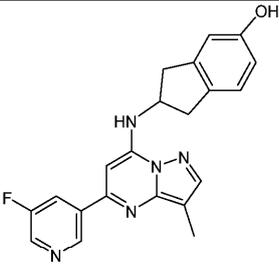
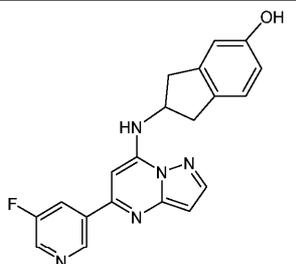
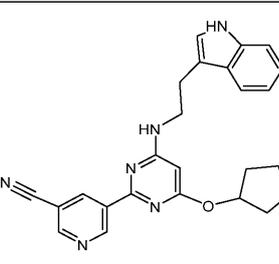
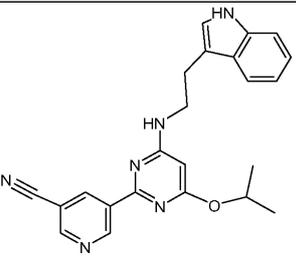
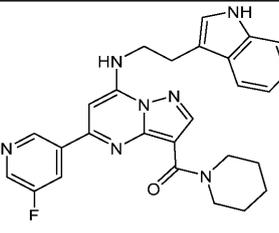
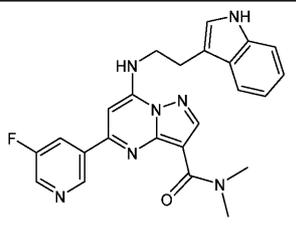
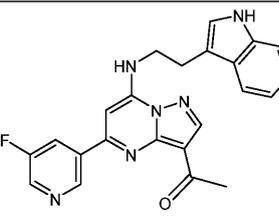
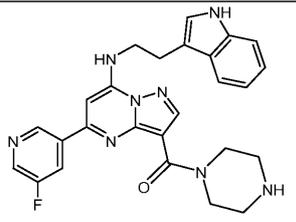
I-7		I-8	
I-9		I-10	
I-11		I-12	
I-13		I-14	
I-15		I-16	

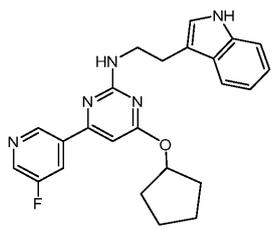
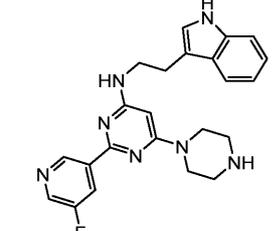
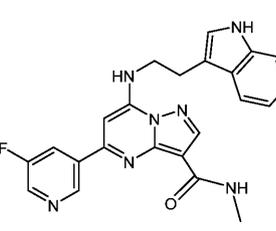
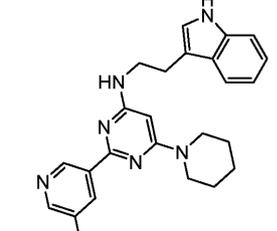
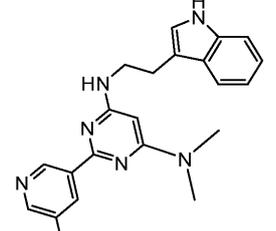
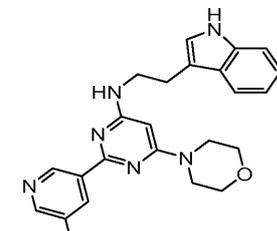
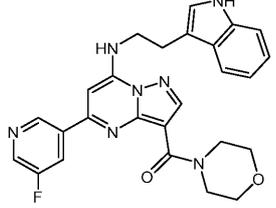
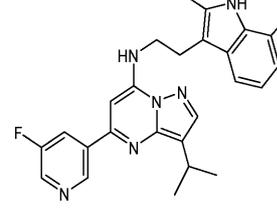
I-17		I-18	
I-19		I-20	
I-21		I-22	
I-23		I-24	
I-25		I-26	

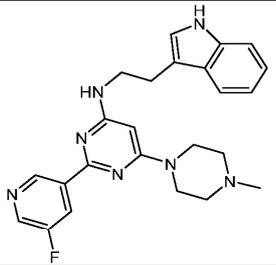
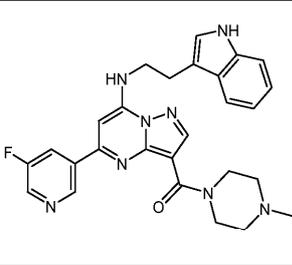
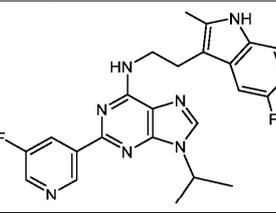
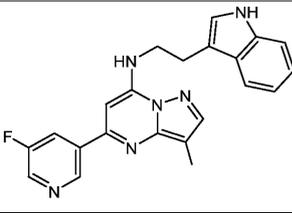
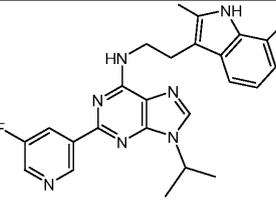
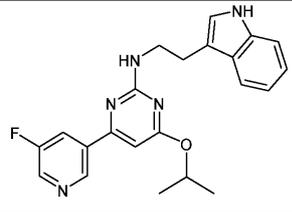
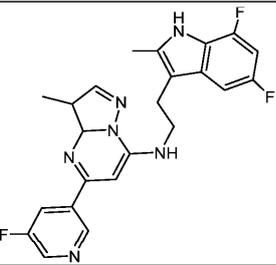
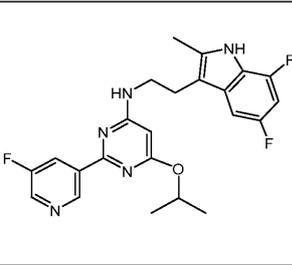
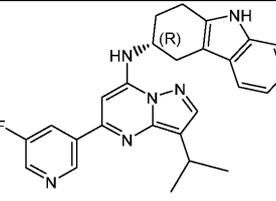
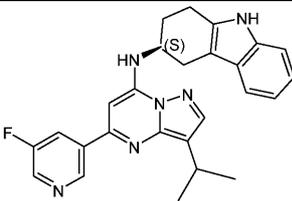


I-33		I-34	
I-35		I-36	
I-37a		I-37b	
I-38		I-39	
I-40		I-41	

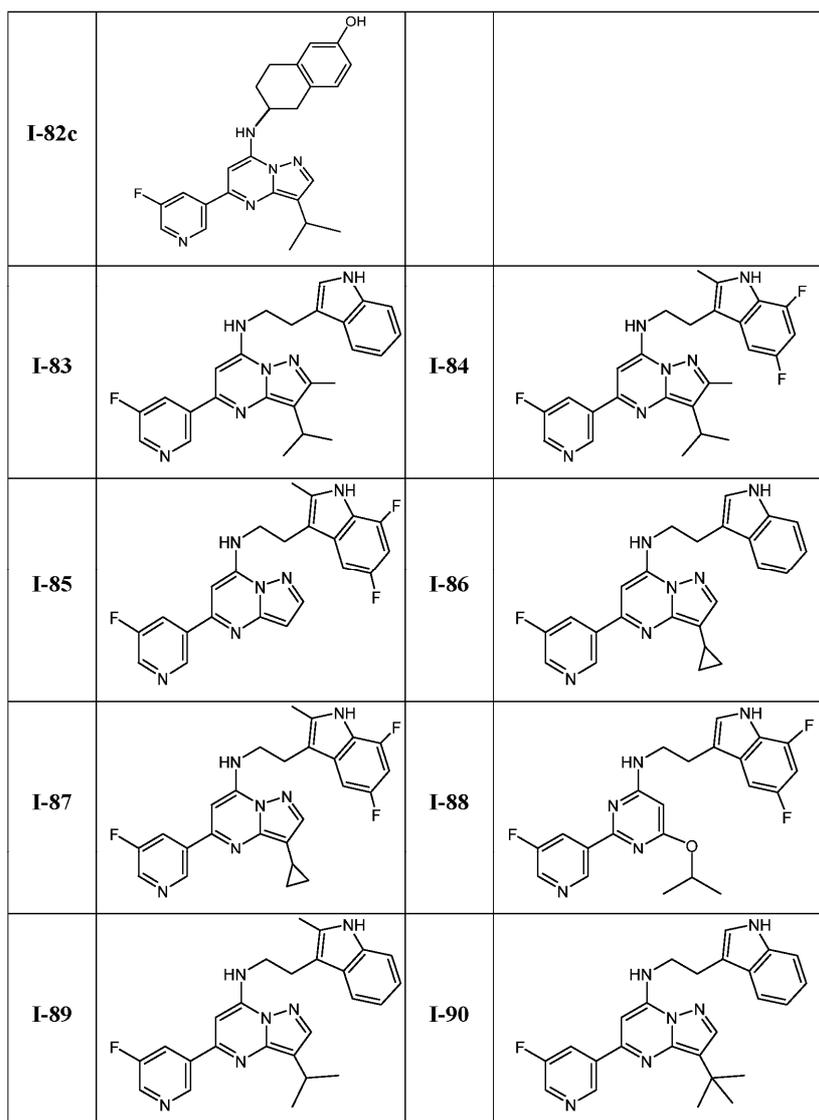
I-42a		I-42b	
I-43		I-44	
I-45		I-46	
I-47		I-48	
I-49		I-50	

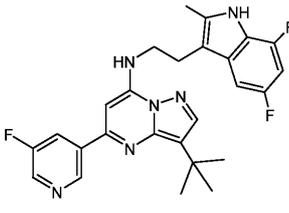
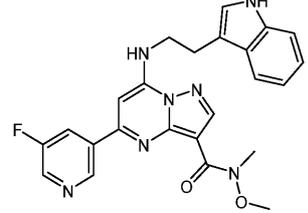
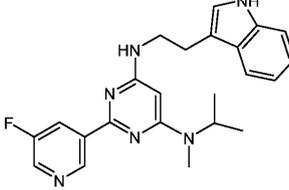
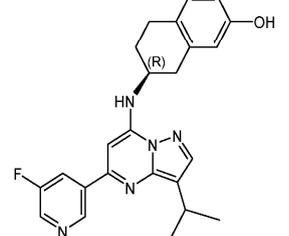
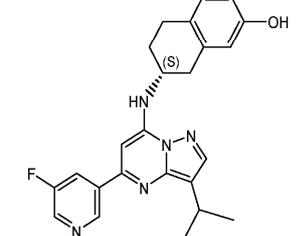
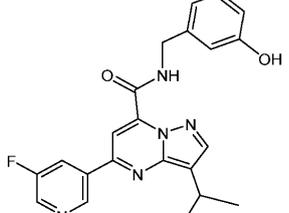
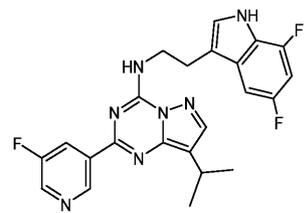
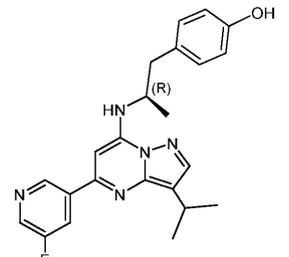
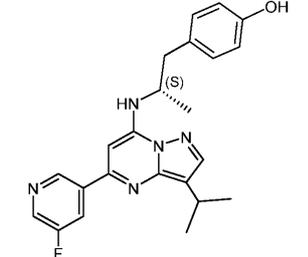
I-51		I-52	
I-53		I-54	
I-55		I-56	
I-57		I-58	

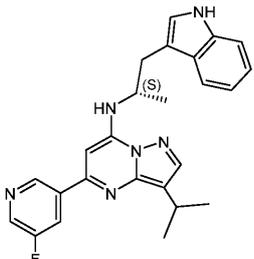
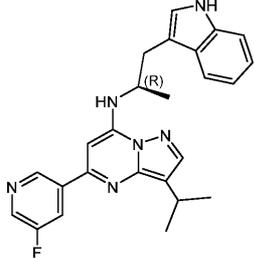
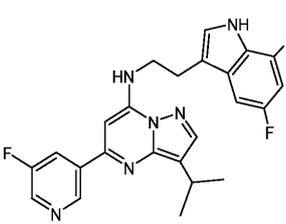
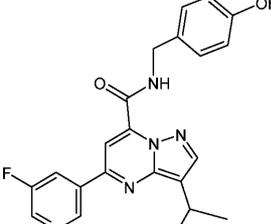
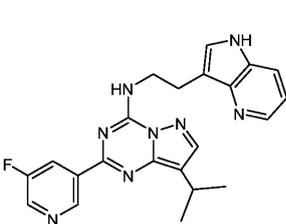
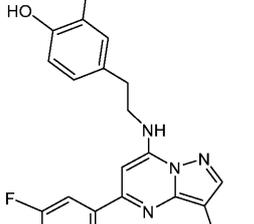
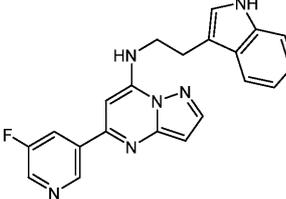
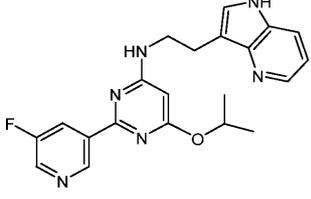
I-59		I-60	
I-61		I-62	
I-63		I-64	
I-65		I-66	

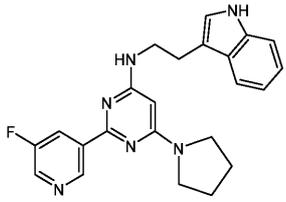
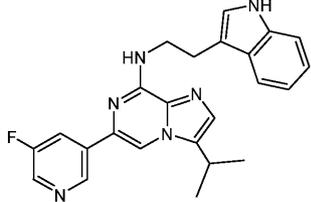
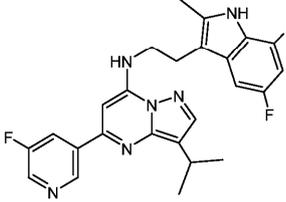
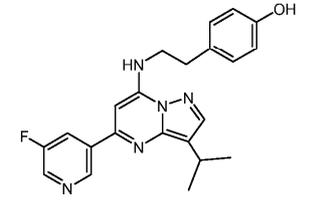
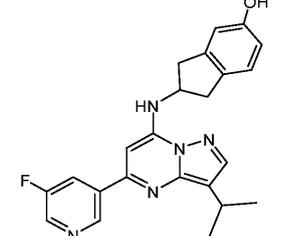
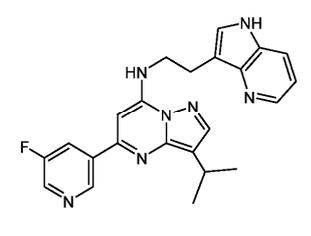
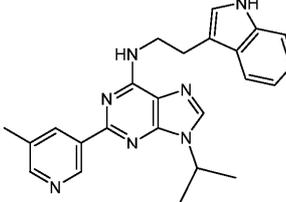
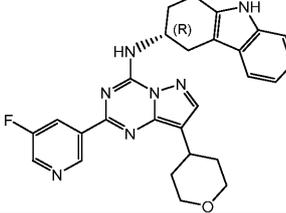
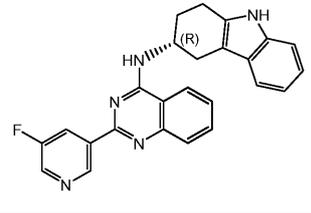
I-67		I-68	
I-69		I-70	
I-71		I-72	
I-73		I-74	
I-75a		I-75b	

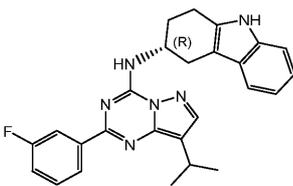
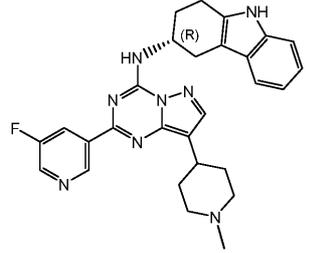
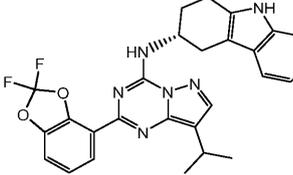
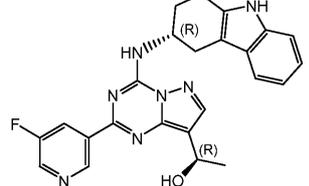
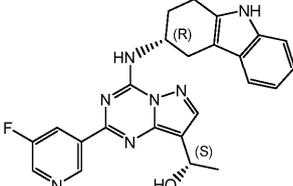
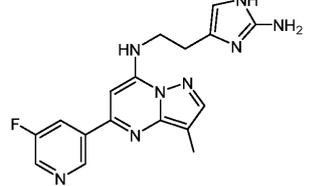
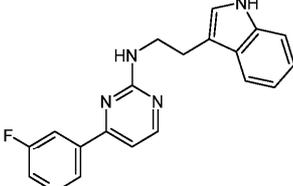
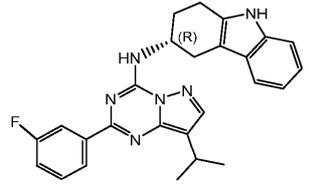
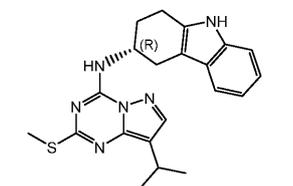
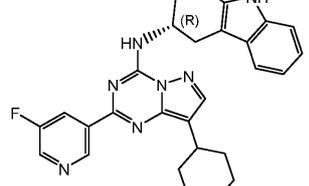
I-75c		I-76	
I-77		I-78	
I-79		I-80	
I-81			
I-82a		I-82b	

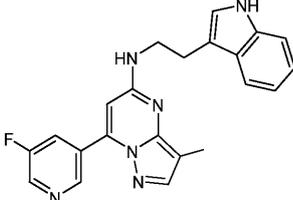
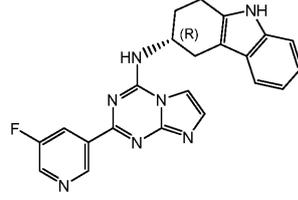
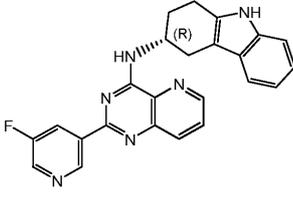
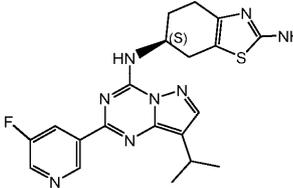
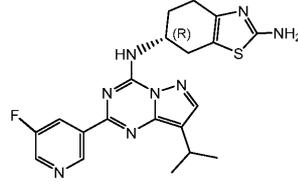
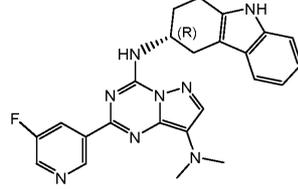
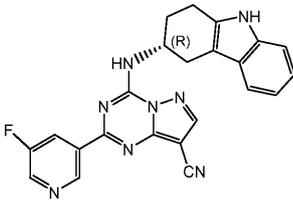
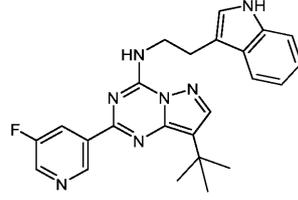


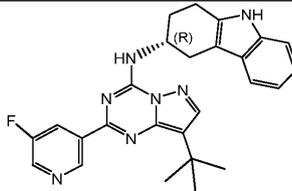
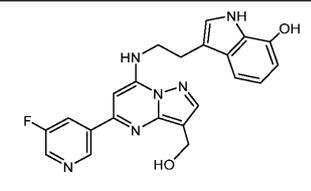
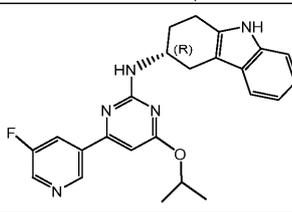
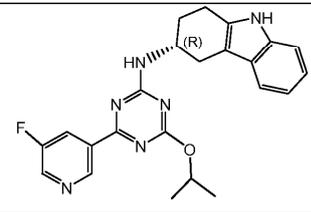
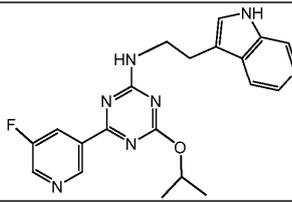
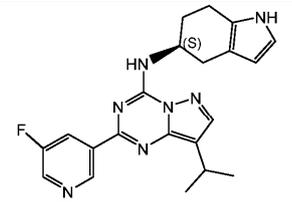
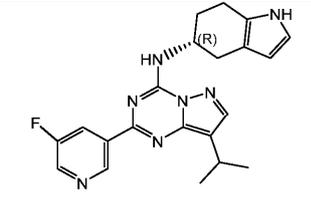
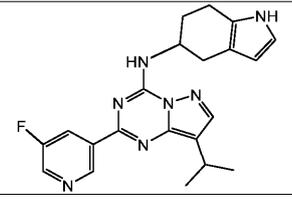
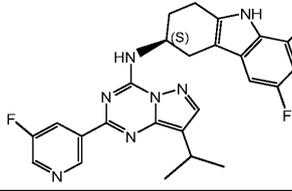
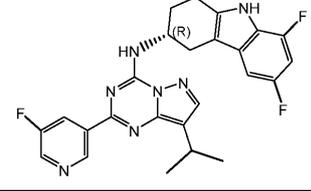
I-91		I-92	
I-93			
I-94a		I-94b	
I-95		I-96	
I-97a		I-97b	

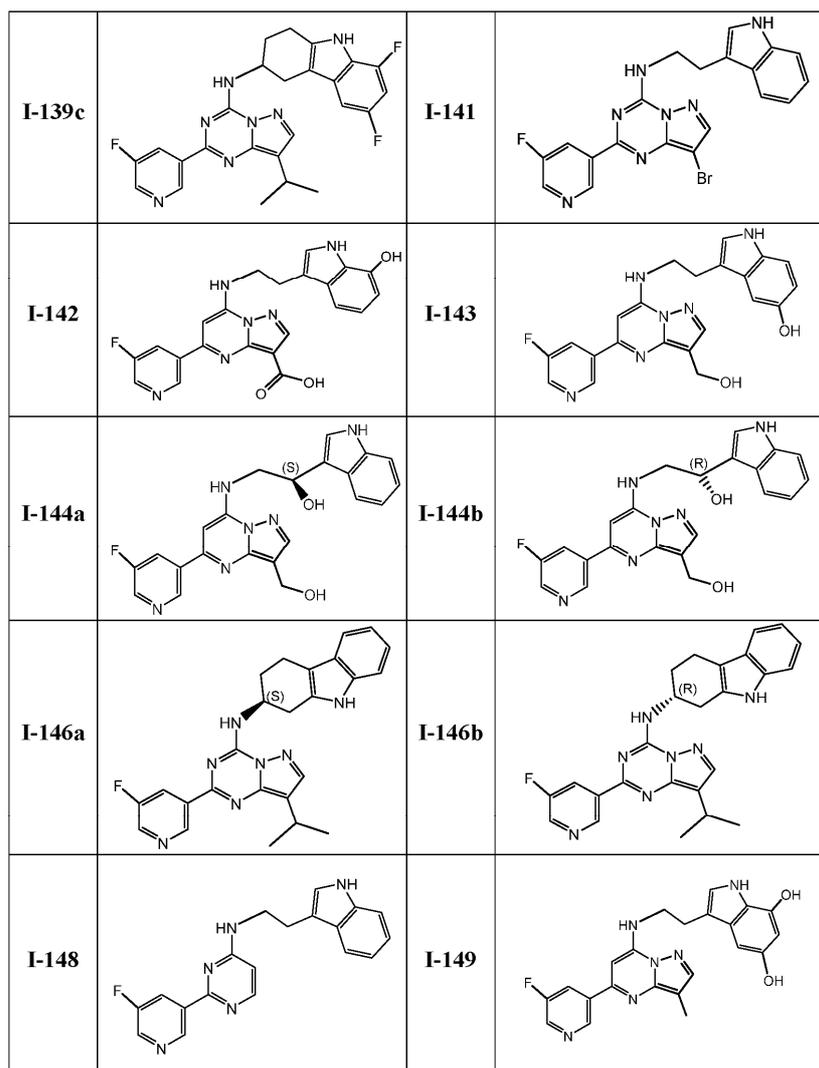
I-98a		I-98b	
I-99		I-100	
I-101		I-102	
I-103		I-104	

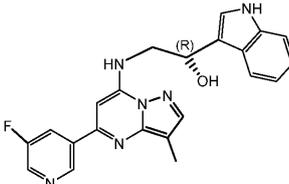
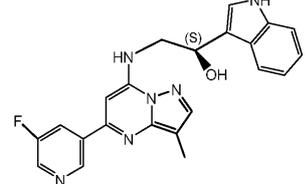
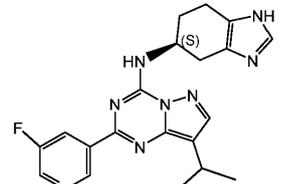
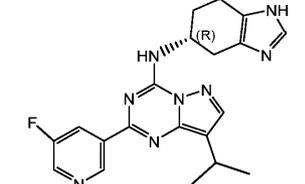
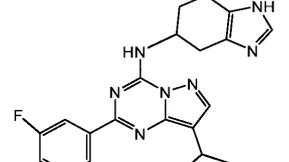
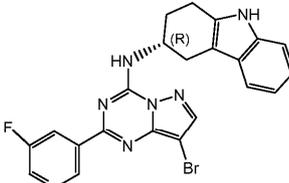
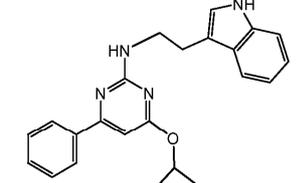
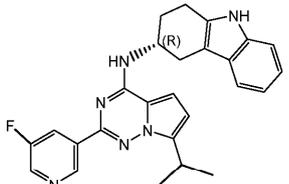
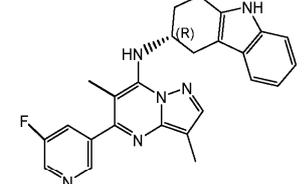
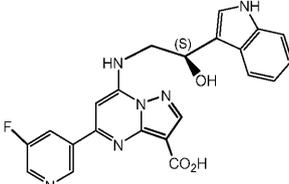
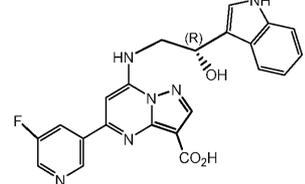
I-105		I-106	
I-107		I-108	
I-109		I-110	
I-111			
I-112		I-113	

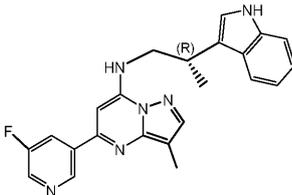
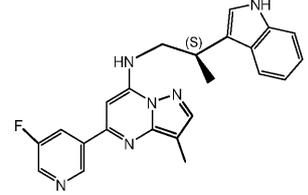
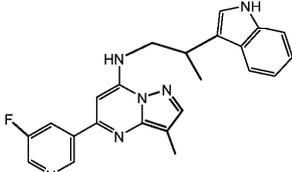
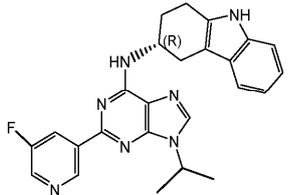
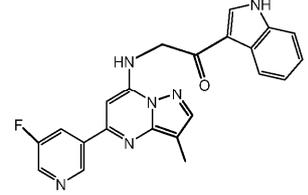
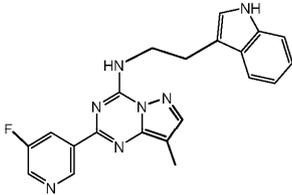
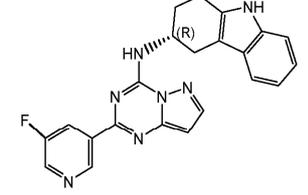
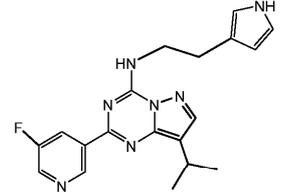
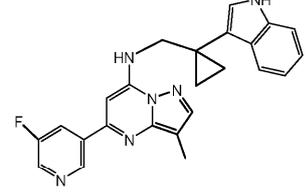
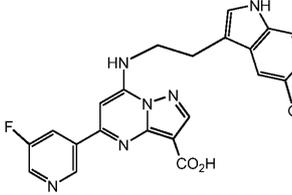
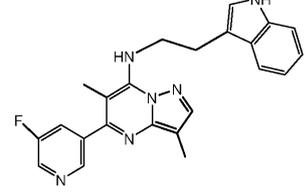
I-114		I-115	
I-116		I-117	
I-118		I-119	
I-120		I-121	
I-122		I-123	

I-124		I-125	
I-126			
I-128a		I-128b	
		I-129	
I-130		I-131	

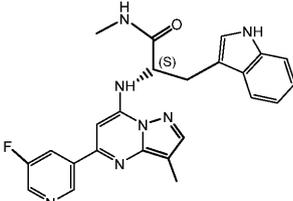
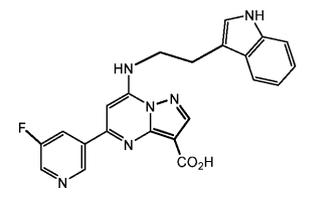
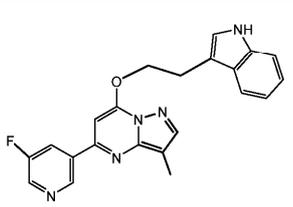
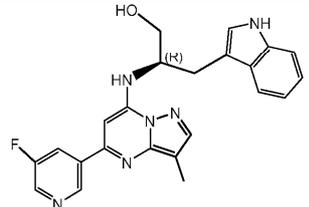
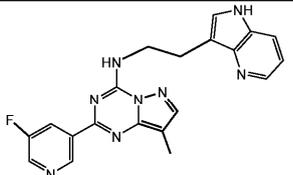
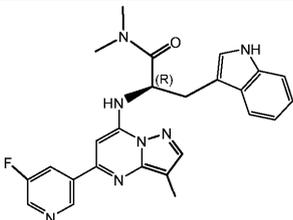
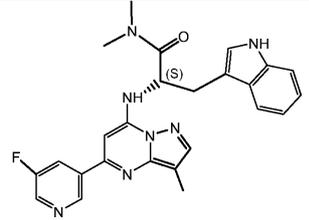
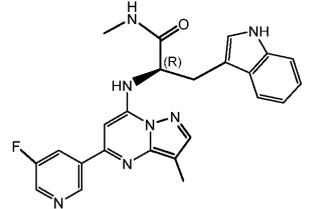
I-132		I-133	
I-134		I-135	
I-136			
I-137a		I-137b	
I-137c			
I-139a		I-139b	

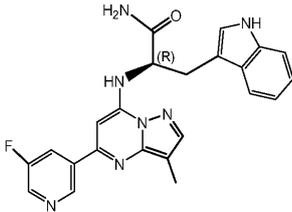
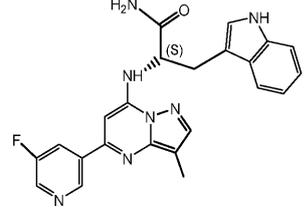
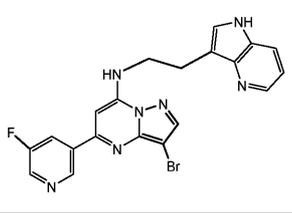
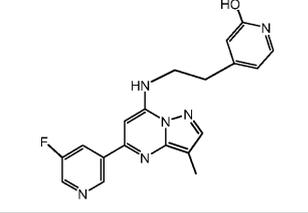
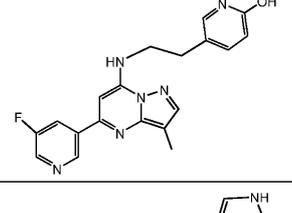
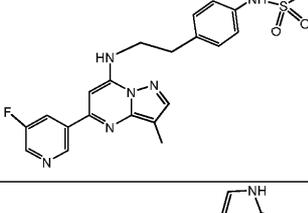
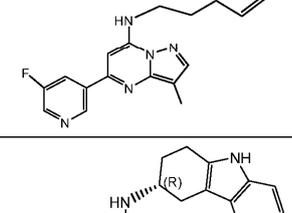
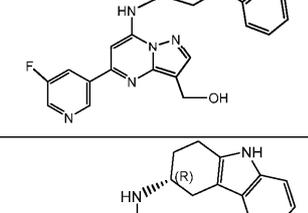
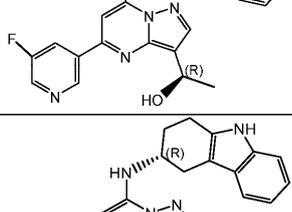
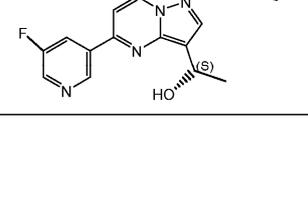
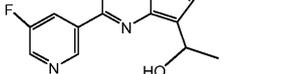


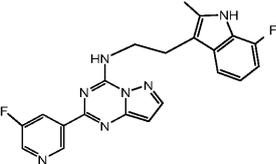
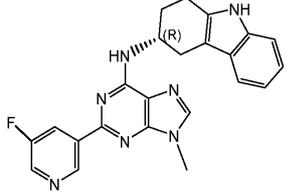
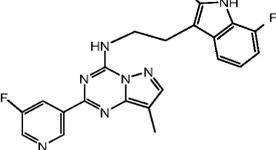
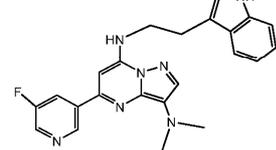
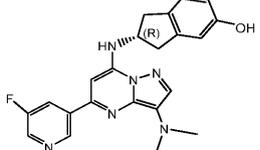
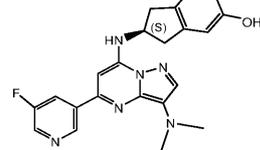
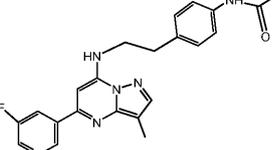
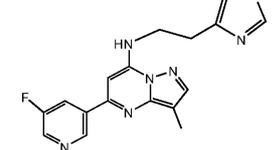
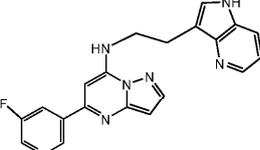
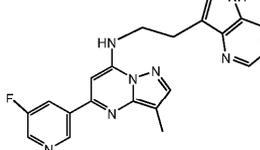
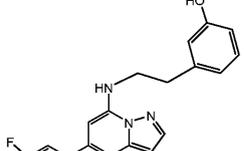
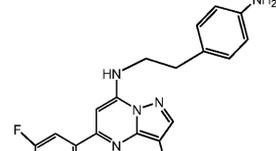
I-150a		I-150b	
I-152a		I-152b	
I-152c			
I-154		I-155	
I-156		I-157	
I-158a		I-158b	

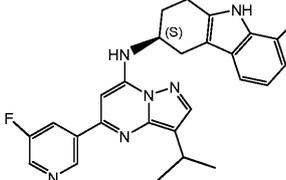
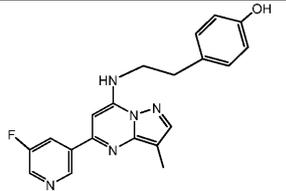
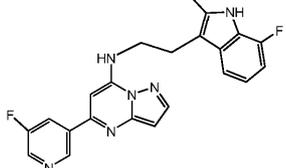
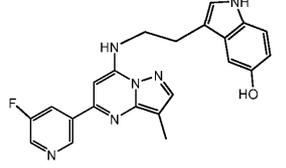
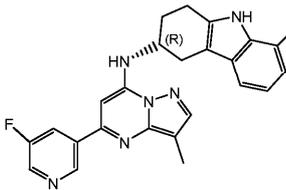
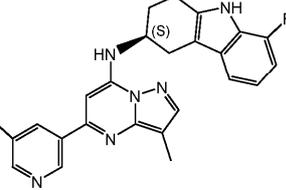
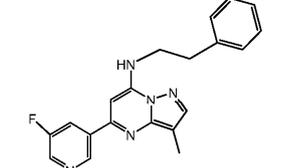
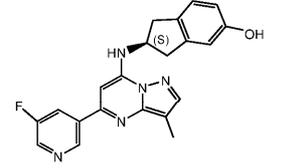
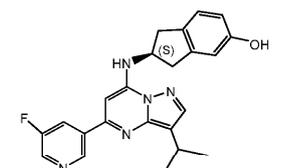
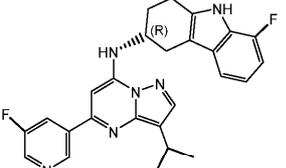
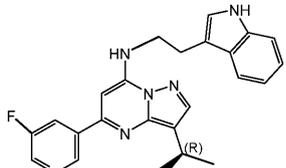
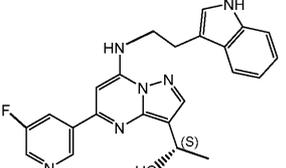
I-160a		I-160b	
I-160c			
I-162		I-163	
I-164		I-165	
I-166		I-167	
I-168		I-169	

I-170		I-171	
I-172		I-173	
I-174		I-175	
I-176		I-177	
I-178		I-179	
I-180		I-181	

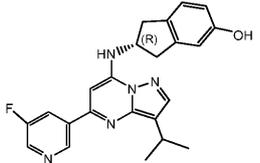
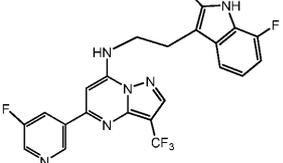
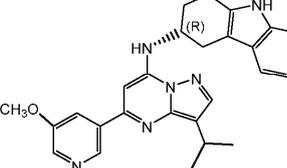
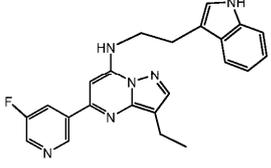
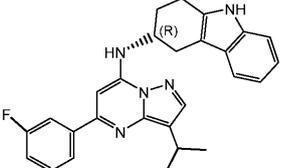
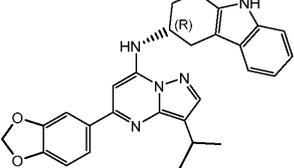
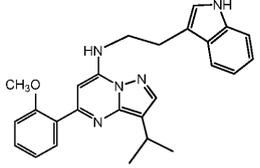
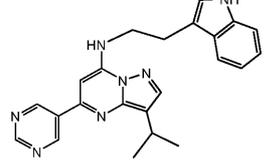
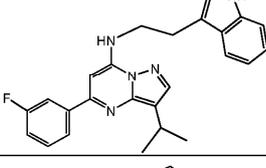
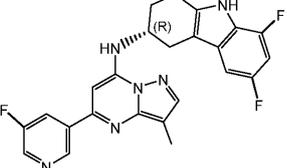
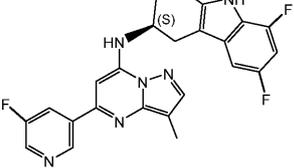
I-182		I-183	
I-184		I-185	
I-186			
I-187a		I-187b	
		I-189	

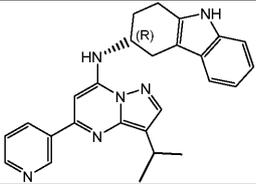
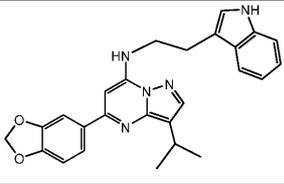
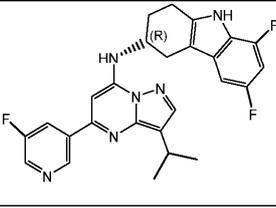
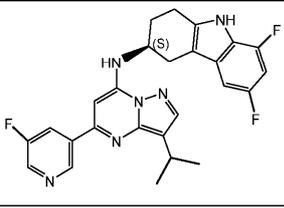
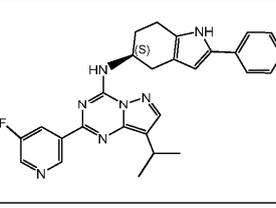
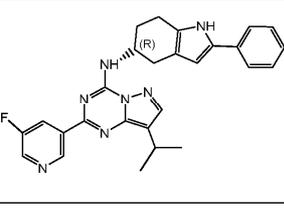
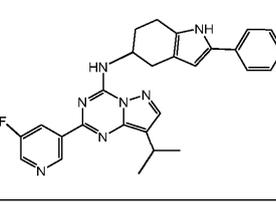
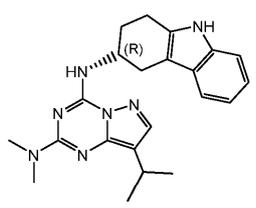
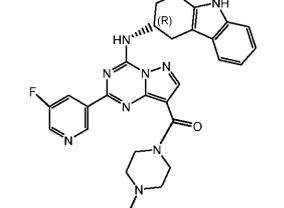
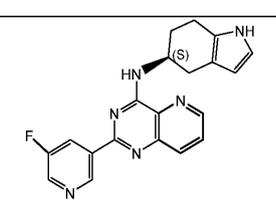
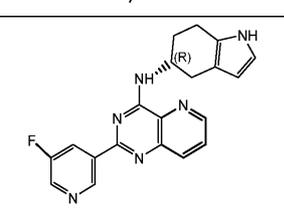
I-190a		I-190b	
I-192		I-193	
I-194		I-195	
I-196		I-197	
I-198a		I-198b	
I-198c			

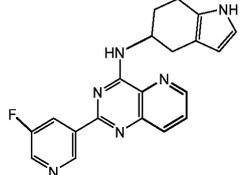
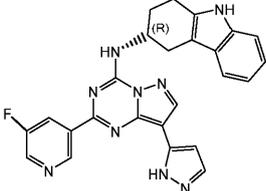
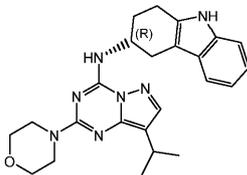
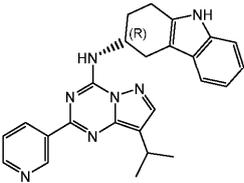
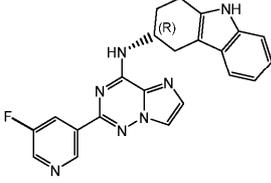
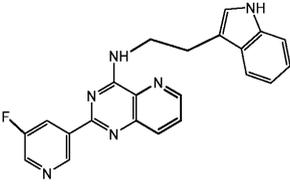
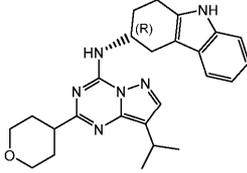
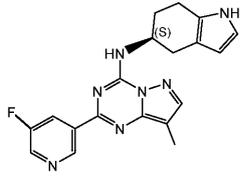
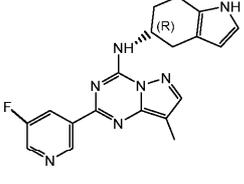
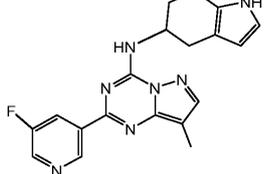
I-200		I-201	
I-202		I-203	
I-204a		I-204b	
I-206		I-207	
I-208		I-209	
I-210		I-211	

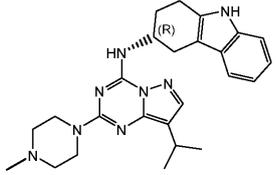
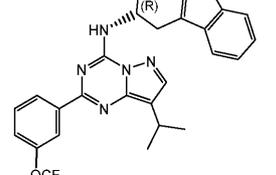
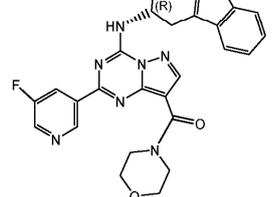
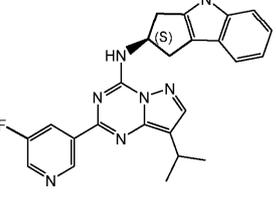
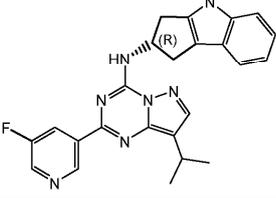
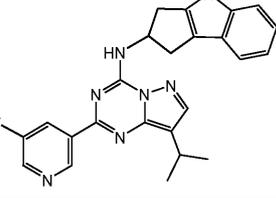
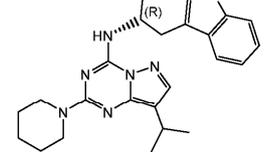
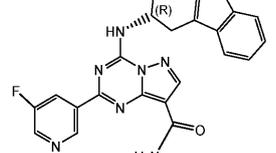
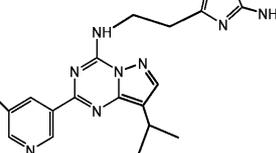
I-212		I-213	
I-214		I-215	
I-216a		I-216b	
I-218		I-219	
I-220		I-221	
I-222a		I-222b	

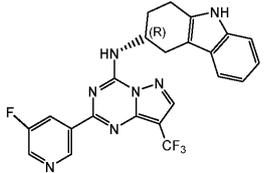
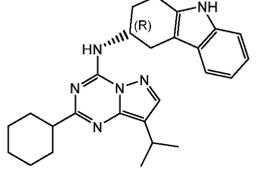
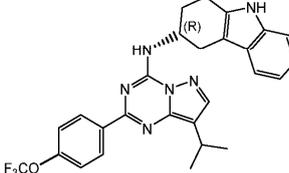
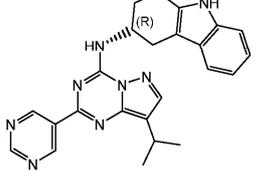
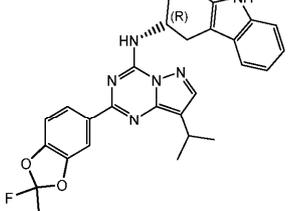
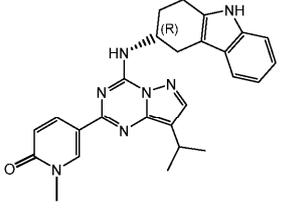
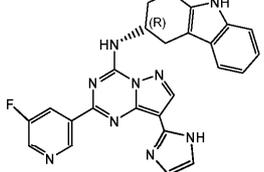
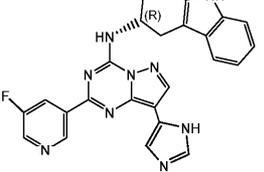
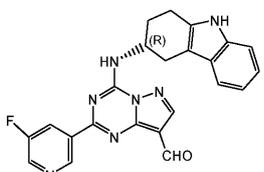
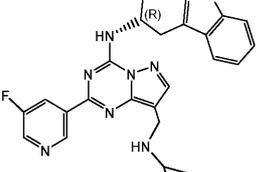
I-222c			
I-224		I-225	
I-226		I-227	
I-228		I-229	
I-230		I-231	
I-232		I-233	

I-234		I-235	
I-236		I-237	
I-238		I-239	
I-240		I-241	
I-242			
I-243a		I-243b	

I-245		I-246	
I-247a		I-247b	
I-249a		I-249b	
I-249c			
I-250		I-251	
I-252a		I-252b	

I-252c			
I-253		I-254	
I-255		I-256	
I-257		I-258	
I-259a		I-259b	
I-259c			

I-260		I-261	
I-262		I-263a	
I-263b		I-263c	
I-264			
I-265		I-266	

I-267		I-268	
I-269		I-270	
I-271		I-272	
I-273		I-274	
I-275		I-276	

I-277		I-278	
I-279		I-280	
I-281		I-282	
I-283		I-284	
I-285		I-286	
I-287		I-288	
I-289			

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из изображенных в табл. 1, или их фармацевтически приемлемых солей.

4. Применение, состав, введение и фармацевтически приемлемые композиции.

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

нию получена в форме для перорального введения пациенту.

Термин "пациент" в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящая среда" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или переносящей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым они входят в состав лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или переносящие среды, которые могут быть применены в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, такие как человеческий альбумин сыворотки крови, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

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

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

Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, могут быть применены для получения инъекционных препаратов, так как они являются природными фармацевтически приемлемыми маслами, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечные спиртовые разбавители или диспергаторы, такие как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для целей приготовления лекарственной формы также могут быть использованы другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые широко применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

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

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

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть

введены местно, особенно в случае, если мишень терапии включает в себя зоны или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечного тракта. Подходящую лекарственную форму для местного применения легко изготовить для каждой из указанных зон или органов. Местное применение для нижней части кишечного тракта может быть выполнено в лекарственной форме ректального суппозитория (см. выше) или в подходящей лекарственной форме для клизмы. Также могут быть применены трансдермальные пластыри для местного применения.

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

Для офтальмологического применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде микронизированной суспензии в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным pH с добавлением консерванта, такого как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин. Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с технологиями, широко известными в области техники изготовления лекарственных средств, и могут быть получены в виде растворов в водном хлориде натрия, с включением бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солубилизирующих или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в форме для перорального введения. Такие составы могут быть введены вместе с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

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

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

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций Активность соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора АНР, может быть определена *in vitro* или *in vivo*. Определение эффективности соединений согласно настоящему изобретению *in vivo* может быть выполнено с использованием моделей ожирения или метаболического синдрома на животных, например, моделей на грызунах или приматах. Исследование на клетках может быть выполнено с использованием, например, клеточных линий, выделенных из ткани, экспрессирующей АНР. Дополнительно могут быть выполнены биохимические анализы или анализы на основании механизма, например, анализы транскрипции с помощью очищенного белка, нозерн-блоттинг, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и т.д. Анализ *in vitro* включает методы анализа, в которых определяют морфологию клетки, экспрессию белка и/или цитотоксичность, активность ингибирования фермента, и/или вытекающие функциональные последствия обработки клеток соединениями настоящего изобретения. В альтернативных методах анализа *in vitro* измеряют количественно способность ингибитора связываться внутри клетки с молекулами белка или нуклеиновой кислоты. Связывание с ингибитором может быть измерено путем радиомечения ингибиторов перед связыванием, выделение молекулярного комплекса ингибитор/мишень и определение количества радиоактивно меченных связей. В качестве альтернативы, связывание с ингибитором может быть определено проведением эксперимента по конкурентному связыванию, в котором новые ингибиторы инкубируют с очищенными белками или нуклеиновыми кислотами, связанными с известными радио-

лигандами. Подробные условия проведения анализа соединения, применяемого в данном изобретении в качестве ингибитора АНР, представлены в примерах ниже. Вышеупомянутые методы анализа являются иллюстративными и не подразумевают ограничение объема настоящего изобретения. Квалифицированный практик способен понять, что могут быть выполнены модификации стандартных методов анализа с целью разработки равноценных методов анализа, в которых получают такой же результат.

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

Соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению могут быть введены с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести метаболического нарушения или состояния, рака, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, паразитической инфекции (например, малярии), аутоиммунного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, нарушения, связанного с костями, заболевания печени или нарушений со стороны сердца.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению могут быть введены с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести заболевания, связанного с АНР.

Необходимое точное количество может меняться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, его режима введения и тому подобного. Соединения настоящего изобретения предпочтительно получают в единичной лекарственной форме для облегчения введения и однородности дозы. Выражение "единичная лекарственная форма" в контексте настоящего описания относится к физически отдельной единице агента, подходящего для пациента, которому предназначено лечение. Следует понимать, однако, что суммарное суточное применение соединений и композиций настоящего изобретения будет определено лечащим врачом в рамках обоснованного врачебного решения. Специфические эффективные уровни дозы для каждого отдельного пациента или организма будут зависеть от множества факторов, включая нарушение, требующее лечения, и тяжесть данного нарушения; активность конкретного применяемого соединения, конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету у пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; препараты, применяемые в комбинации или совпадающие в приеме с конкретным применяемым соединением и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин "пациент" в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека. Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены людям и животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или тому подобных, в зависимости от тяжести подвергаемой лечению инфекции. В некоторых вариантах реализации соединения настоящего изобретения могут быть введены перорально или парентерально при уровнях дозы примерно от 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно примерно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, с достижением желаемого терапевтического эффекта. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного соединения жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солубилизирующие агенты и эмульсификаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерол, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Инъекционные формы, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть изготовлены в соответствии с известной технологией с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. При-

емлемые основы и растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера по фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителей или суспендирующих сред. Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, для изготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновую кислоту.

Инъекционные лекарственные формы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через бактериозадерживающий фильтр или путем включения в состав стерилизующего агента в виде стерильной твердой композиции, которая может быть растворена или диспергирована в стерильной воде или иной стерильной инъекционной среде перед использованием.

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

Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела, и, таким образом, плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дифосфат кальция и/или а) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, б) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, в) увлажнители, такие как глицерин, d) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, задерживающие раствор, такие как парафин, f) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерола моностеарат, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В виде капсулы, таблетки и пилюли, лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

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

Активные соединения могут быть также в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы в виде таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и иные покрытия, хорошо известные в технике изготовления фармацевтических форм. В таких твердых лекарственных формах активные соединения могут быть смешаны по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, в обычной практике, допол-

нительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, скользящие вещества при таблетировании и иные вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсулы, таблетки и пилюли, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут также входить в композицию, из которой идет высвобождение только активного ингредиента(ов), или предпочтительно, в определенном отделе кишечного тракта, необязательно, с отсроченным высвобождением. Примеры композиций включения, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски.

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

Применение и способы лечения

В соответствии с одним из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования АНР в биологическом образце, содержащему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению, или композицией, содержащей указанное соединение.

Термин "биологический образец" в контексте настоящего описания включает, без ограничения, культуру клеток или их экстракты; биопсированный материал, полученный от млекопитающего или его экстракты; а также кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие биологические жидкости организма или их экстракты. Ингибирование ферментов в биологическом образце может быть применено для множества целей, известных специалистам в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, биологические исследования, исследования экспрессии генов и идентификацию биологической мишени.

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

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

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

АНР-опосредованные нарушения хорошо изучены в данной области техники. Взаимосвязь между АНР и АНР-опосредованными нарушениями, заболеваниями и/или состояниями, указанными в настоящем описании, надежно установлена в соответствующих областях техники. Например, см.:

Uyttenhove *et al.*, «Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase» *Nature Medicine*, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray *et al.*, «AH RECEPTOR LIGANDS IN CANCER: FRIEND AND FOE» *Nat. Rev. Cancer* December 2014, vol. 14(12), pages 801–814; Moon *et al.*, «Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer» *J. ImmunoTherapy of Cancer*, 2015 vol 3, page 51; Ishida *et al.*, «Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinoma and is associated with a poor prognosis and cigarette smoke» *Int. J. Cancer* July 2015 vol. 15, no. 137(2), pages 299-310; Ishida *et al.*, «Activation of aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer» *Carcinogenesis* February 2010 vol. 31(2), pages 287-295. Su *et al.*, «Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer» *Anticancer Res.* September 2013, vol. 33(9), pages 3953-3961; Peng *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9» *BMC Cell Biol.* April 2009 vol. 16; pages 10-27; Jin *et al.*, «Aryl hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection» *Toxicol Sci.* August 2010, vol. 116(2), pages 514–522; Head *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity» *Biochem. Pharmacol.* February 2009 vol. 15; no. 77(4), pages 642-53; Jin *et al.*, «New insights into the role of aryl hydrocarbon receptor in the function of CD11c⁺ cells during respiratory viral infection» *Eur. J. Immunol.* June 2014, vol. 44(6), pages 1685-98; Nguyen *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research» *Front Immunol.* October 2014, vol. 29, no. 5, page 551; Esser *et al.*, «Aryl hydrocarbon receptor in immunity» *Trends in Immunology*, Vol.30, No.9.

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

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

В контексте настоящего описания термины "ингибирование рака" и "ингибирование пролиферации раковых клеток" относятся к ингибированию роста, деления, созревания или жизнеспособности раковых клеток и/или вызыванию гибели раковых клеток, индивидуально или в совокупности с другими раковыми клетками благодаря цитотоксичности, дефициту питательных веществ или индуцированию апоптоза. Примеры тканей, содержащих раковые клетки, пролиферацию которых ингибируют посредством соединений и композиций, приведенных в настоящем описании, и против которых могут быть применены способы, приведенные в настоящем описании, включают, но не ограничиваются ими, молочную железу, предстательную железу, головной мозг, кровь, костный мозг, печень, поджелудочную железу, кожу, почку, толстую кишку, яичник, легкое, яичко, половой член, щитовидную железу, парашитовидную железу, гипофиз, тимус, сетчатку, сосудистую оболочку глаза, конъюнктиву, селезенку, голову, шею, трахею, желчный пузырь, прямую кишку, слюнную железу, надпочечник, горло, пищевод, лимфатические узлы, потовые железы, сальные железы, мышцы, сердце и желудок. В некоторых вариантах реализации рак, для лечения которого применяют соединения или композиции согласно настоящему изобретению, представляет собой меланому, липосаркому, рак легкого, рак груди, рак предстательной железы, лейкоз, рак почки, рак пищевода, рак головного мозга, лимфому или рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой первичную эффузионную лимфому (ПЭЛ).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения пролиферативного заболевания, выбранного из доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, желудочных опухолей, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, семенников, урогенитального тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы или рака желу-

дочно-кишечного тракта, в частности карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы или опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, увеличения предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, плоскоклеточной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких, лимфом, ходжкинских и неходжкинских, макроглобулинемии Вальденстрема, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, нарушения, вызываемого MYD88, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), ДВККЛ типа ABC, нарушения, вызываемого IL-1, тлеющей или индолентной множественной миеломы или лейкоза. В некоторых вариантах реализации рак включает, без ограничения, лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, леймиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак груди, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиома, глиома, астроцитомы, мультиформная глиобластома (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиома, шваннома, нейрофибросаркома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома).

В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой глиому, астроцитому мультиформную глиобластома (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластома краниофарингиому эпендимому, пинеалому, гемангиобластома, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому меланому, нейробластома или ретинобластома.

В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой невриному слухового нерва, астроцитому (например, степень злокачественности I - пилоидная астроцитомы, степень злокачественности II - низкодифференцированная астроцитомы, степень злокачественности III - анапластическая астроцитомы или степень злокачественности IV - глиобластома (GBM)), хордома, лимфома ЦНС, краниофарингиома, глиома ствола головного мозга, эпендимома, смешанная глиома, глиома зрительного нерва, субэпидиома, медуллобластома, менингиома, метастатическая опухоль мозга, олигодендроглиома, опухоль гипофиза, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) или шваннома. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой тип, в большинстве случаев обнаруживаемый чаще у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитомы (ЮПА), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидной клетки, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации пациент является взрослым человеком. В некоторых вариантах реализации пациент является ребенком или пациентом педиатрического профиля.

В другом варианте реализации рак включает, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный (печеночного и желчного протоков) рак, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, желудочно-кишечный рак (желудочный, колоректальный и дуоденальный), рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному наружных женских половых органов, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неходжкинскую лимфому, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, адренкортикальный рак, рак желчного пузыря, множественную миелому, схолангиокарциному, фибросаркому, нейробластома, ретинобластома или комбинации одного или более из указанных выше видов рака.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичников, эпителиального рака яичников или рака фаллопиевой трубы; серозно-папиллярной цистаденокарциномы или серозно-папиллярной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатосхолангиокарциномы; саркомы мягких тканей, костей и синовиальной саркомы;

рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокарциномы поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудка-кишечного тракта/желудка (ГИСО); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПКГШ); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

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

В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Солидные опухоли в основном содержат паталогическое опухолевое образование тканей, которые обычно не имеют оболочек или областей жидкости. В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (НСС) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака груди; колоректальной карциномы, или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака анального канала; рака легкого, такого как мелкоклеточный рак легкого (НМКЛ) или мелкоклеточный рак легкого (МРЛ); рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, или рака фаллопиевой трубы; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатосхлангиокарциномы; саркомы мягких тканей и костей и синовиальной саркомы; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокарциномы поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудка-кишечного тракта/желудка (ГИСО); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПКГШ); рака слюнной железы; глиомы, или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

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

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

В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (ГНК). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой эпителиальный рак яичников. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой саркому мягких тканей, костей и синовиальной саркому. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рабдомиосаркому. В неко-

торых вариантах реализации указанный рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой апластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой аденокарциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой нейрофиброматоз-1, связанный с ЗООПН. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой медуллобластому.

В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль мозга, астроцитому, опухоль головного мозга и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, детские раковые заболевания, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, Т-клеточную лимфому кожи, инкапсулированную карциному молочного протока (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластома, эпендимому, рак пищевода, эстезионеробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), герминогенную опухоль, герминогенную опухоль яичников, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоль островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и ротовой полости, рак печени, неинвазивную лобулярную карциному (LCIS), рак легкого, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак молочной железы у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, невыявленной первичной локализации, срединную карциному, связанную с геном NUT, рак рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмноклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическую/миелолиферативную неоплазию, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелолиферативное нарушение, рак носовой полости, рак придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, оральный рак, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак носовой полости, рак парашитовидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференциации, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плеврорлегочную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, светлоклеточную карциному почки, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозный рак шеи неясной первичной локализации, плоскоклеточную карциному головы и шеи (ПКГШ), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому, карциному вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), гестационную трофобластическую опухоль, опухоль неизвестной первичной локализации, атипичный рак в детском возрасте, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, приводя, например, к снижению повреждения тканей, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделированию или прогрессированию заболевания. Воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают астму любого типа или генеза, включая как эндогенную (неаллергическую) астму и экзогенную (аллергическую) астму, астму легкой степени, астму средней степени, астму тяжелой степени, бронхиальную астму, бронхиальную астму физического напряжения, профессиональную брон-

хриальную астму и астму, вызванную следующими бактериальными инфекциями. Следует понимать, что лечение астмы также включает лечение субъектов, например возрастом менее 4 или 5 лет, у которых имеются симптомы стридорозного дыхания и которым поставлен или может быть поставлен диагноз "дети с стридорозным дыханием" ("wheezy infants"), установленной категории пациентов с серьезными проблемами со здоровьем и на данный момент часто именуемых как астматик начальной или ранней стадии.

Профилактическую эффективность при лечении астмы подтверждают по снижению частоты или тяжести симптоматического приступа, например острого астматического или бронхоконстрикторного приступа, по улучшению функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она может дополнительно быть подтверждена по снижению необходимости в другой симптоматической терапии, такой как терапия для или направленная на ограничение или прекращение симптоматического приступа при его возникновении, например, противовоспалительная или бронхолитическая.

Профилактический положительный эффект при астме может, в частности, быть очевиден у субъектов, склонных к "утренним приступам" ("morning dipping"). "Утренний приступ" является общепризнанным астматическим синдромом, свойственным значительному проценту астматиков и характеризующимся приступом астмы, например, примерно между 4-мя и 6-ю часами утра, т.е. в момент, существенно отдаленный во времени при обычных условиях от какой-либо ранее введенной симптоматической терапии против астмы. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены при других воспалительных или обструктивных заболеваниях дыхательных путей и состояниях, для которых применимо настоящее изобретение, и включают острое повреждение легкого (ОПЛ), острый респираторный дистресс-синдром/ респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), хроническое обструктивное заболевание легких, дыхательных путей или легкого (ХОБЛ, ХОБДП или GOLD), включая связанные с ними хронический бронхит или одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей вследствие иной лекарственной терапии, в частности, иной ингаляционной лекарственной терапии. Настоящее изобретение также может быть применено для лечения бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь ими, острый, арахисовый (arachidic), катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит. Дополнительно воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, как правило профессиональное, заболевание легких, часто сопровождаемое обструкцией дыхательных путей, либо хроническое, либо острое, и вызываемое многократным вдыханием пыли) любого типа и генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и бассиноз.

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

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения воспалительных или аллергических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездовой алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, эритематозной волчанки, системной красной волчанки, обыкновенной пузырчатки, слоистой пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, обыкновенных угрей и других воспалительных или аллергических состояний кожи.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения других заболеваний или состояний, таких как заболевания или состояния, имеющие воспалительный компонент, например, лечения заболеваний и состояний глаз, таких как аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит и воспалительное заболевание, которое может включать в себя аутоиммунные реакции или иметь аутоиммунный компонент или этиологию, включая аутоиммунные нарушения со стороны кроветворной системы (например, гемолитическая анемия, гипопластическая анемия, врожденная апластическая анемия и идиопатическая тромбоцитопения), системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелая миастения, синдром Стивена-Джонсона, идиопатическая целиакия, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника, глоточная болезнь, периодонтит, заболевание гиалиновых мембран, заболевание почек,

заболевание почечных клубочков, алкогольная болезнь печени, рассеянный склероз, эндокринная орбитопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), синдром Шегрена, сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легкого, псориазический артрит, системный ювениальный идиопатический артрит, криопирин-связанный периодический синдром, нефрит, васкулит, дивертикулит, интерстициальный цистит, гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений), хроническая гранулематозная болезнь, эндометриоз, лептоспирозное заболевание почек, глаукома, заболевание сетчатки, старение, головная боль, боль, комплексный регионарный болевой синдром, гипертрофия сердца, потеря мышечной массы, нарушения катаболизма, ожирение, задержка развития плода, гиперхолестеримия, заболевание сердца, хроническая сердечная недостаточность, мезотелиома, ангидротическая эктодермальная дисплазия, заболевание Бехчета, синдром недержания пигмента, болезнь Педжета, панкреатит, наследственный синдром перемежающейся лихорадки, астма (аллергическая и неаллергическая, легкая, средняя, тяжелая, при бронхите и физическом напряжении), острое повреждение легкого, острый респираторный дистресс-синдром, эозинофилия, гиперчувствительность, анафилаксия, назальный синусит, аллергия глаз, заболевания, вызванные вдыханием диоксида кремния, ХОБЛ (уменьшение повреждений, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), заболевание легких, кистозный фиброз, вызванные кислотой повреждения легких, легочная гипертензия, полинейропатия, катаракта, воспаление мышц в совокупности с системным склерозом, дерматомиозит, полимиозит, миозит с включенными тельцами, тяжелая миастения, тиреоидит, болезнь Аддисона, красный плоский лишай, диабет 1-го типа или диабет 2-го типа.

В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвержено лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из острой и хронической подагры, хронического подагрического артрита, псориаза, псориазического артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, системного ювенильного идиопатического артрита (СЮ-ИА), криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС) или остеоартрита. В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из заболевания, опосредованного TNF17. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное TNF17, выбрано из системной красной волчанки, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, включая болезнь Крона или язвенный колит.

В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из аллергических нарушений, имеющих отношение к синдрому Шегрена, остеоартрита, состояний глаз, таких как аллергические заболевания глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит.

В некоторых вариантах реализации воспалительное заболевание, которое может быть подвергнуто лечению в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, выбрано из контактного дерматита, атопического дерматита, гнездовой алопеции, полиморфной эритемы, герпетического дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, обыкновенной пузырчатки, слоистой пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза и других воспалительных или аллергических состояний кожи. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение может быть применено для лечения вирусных инфекций, заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения вирусного заболевания, выбранного из ретровирусных заболеваний, таких как ВИЧ-1, ВИЧ-2, человеческий вирус Т-клеточного лейкоза первого типа (HTLV-I), HTLV-II, HTLV-III, вирус иммунодефицита обезьян (ВИО), лимфаденопатия-ассоциированный вирус (LAV-2), Т-лимфотропный вирус-I обезьян (STLV-I), STLV-II, STLV-III, В-лимфотропный вирус обезьян (SBL), вирус лейкоза гиббонов (GALV), вирус лейкоза коров (BLV), вирус инфекционной анемии лошадиных (EIAV), вирус лейкоза кошек (FELV), вирус лейкоза мышей (MuLV), вирус лейкоза птиц (ALV); другие вирусные инфекции, такие как *Herpesviridae* (гепатит В); *Herpesviridae* (вирус простого герпеса тип I, вирус простого герпеса тип II, Варицелла-Зостер, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус); *Parvoviridae* (человеческий парвовирус В-19); *Parvoviridae* (вирусы папилломы человека тип 1-60, JC и BK); поксвирус (натуральная оспа, белая оспа, вакцинация, оспа обезьян, коровья оспа, ложная коровья оспа или вирус псевдооспы коров, парапокс или Орф-вирус, контактный моллюск) и раковые заболевания, лимфомы и другие лейкозы.

Комбинированная терапия

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, требующего лечения, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения данного состояния, могут быть введены в комбинации с соединениями и композициями согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего описания дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как "подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого

лечению".

В некоторых вариантах реализации представленное соединение или его композицию вводят в комбинации с другими противораковыми, цитотоксическими или химиотерапевтическими агентами пациенту, в нем нуждающемся.

В некоторых вариантах реализации противораковые или химиотерапевтические агенты, используемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, метформин, фенформин, буформин, иматиниб, nilотиниб, gefинитиб, сунитиниб, карфилзомиб, салиноспорамид А, ретиновую кислоту, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, мелхлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамид, азатиоприн, меркаптопурин, доксифлуридин, фторурацил, гемцитабин, метотрексат, тиогуанин, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, этопозид, тенипозид, тафлупозид, паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, топотекан, амсакрин, актиномицин, доксорубицин, даунорубицин, валрубицин, идарубицин, эпирубицин, пликамицин, митомицин, митоксантрон, мелфалан, бусульфан, капецитабин, пеметрексед, эпотилоны, 13-цис- ретиновую кислоту, 2-ХдА, 2-хлордезоксаденозин, 5-азациитидин, 5-фторурацил, 5-ФУ, 6-меркаптопурин, 6-МП, 6-ТГ, 6-тиогуанин, абраксан, Аккутан®, Актиномицин-D, Адриамицин®, Адруцил®, Афинитор®, Агрилин®, Ала-Корт®, Алдеслейкин, Алемтузумаб, АЛИМТА, Алитретиноин, Алкабан-AQ®, Алкеран®, полностью транс-ретиновую кислоту, Интерферон-Альфа, Альтретамин, Амептерин, Амифостин, Аминоглутетимид, Анагрелид, Анандрон®, Анастрозол, Арабинозилцитозин, Ара-Ц, Аранесп®, Аредиа®, Аримидекс®, Аромазин®, Арранон®, Триоксид мышьяка, Арзерра®, Аспаргиназа, АТРА, Авастин®, Азацитидин, БЦЖ, БХНМ, Бендамустин, Бевацизумаб, Бексаротен, ВЕХХАR®, Бикалутаамид, БиКНУ, Бленоксан®, Блеомицин, Бортезомиб, Бусульфан, Бусульфекс®, С225, Лейковорин кальция, Кампат®, Камптосар®, Камптотецин-11, Капецитабин, Сагас®, Карбоплатин, Кармустин, Кармустин капсула-имплантат, Казодекс®, СС-5013, ССИ-779, ССNU, CDDP, СиИНУ Церубидин®, Цетуксимаб, Хлорамбуцил, Цитроворум Фактор, Кладрибин, Кортизон, Комеген®, СРТ-11, Цитадрен®, Цитозар-У®, Цитоксан®, Дакарбазин, Дакоген, Дактиномицин, Дарбепозитин Альфа, Дазатиниб, Дауномицин, Даунорубицин Гидрохлорид, Даунорубицин липосомальный, ДауноКсом®, Декадрон, Децитабин, Дельта-Кортеф®, Дельтасон®, Денилейкин, Дифтитокс, Демопит®, Дексаметазон, Дексаметазон ацетат, Дексаметазон натрия фосфат, Дексазон, Декстразоксан, DHAD, DIC, Диодекс, Доцетаксел, Доксил®, Доксорубицин, Доксорубицин липосомальный, Дроксия®, DTIC, DTIC-Dome®, Дуралон®, Эфудекс®, Элтгард®, Элленс®, Элоксатин®, Эльспар®, Эмцит®, Эпирубицин, Эпозитин Альфа, Эрбитукс, Эрлотиниб, Эрвиния L-аспарагиназу, Этрамустин, Этиол, Этопозид Фосфат, Эулескин®, Эверолимус, Эвиста®, Эксеместан, Фарестон®, Фаслодекс®, Фемара®, Филграстим, Флоксуридин, Флудара®, Флударабин, Фторплекс®, Фторурацил, Фторурацил (крем), Флуоксиместерон, Флутамид, Фолиновая кислота, FUDR®, Фулвестрант, Г-КСФ, Gefинитиб, Гемцитабин, Гемтузумаб, озогамин, Гемзар Гливек®, Глиадел® капсула-имплантат, ГМ-КСФ, Гозерелин, Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Галогентестин®, Герцептин®, Гексадрол, Гексален®, Гексаметилмеламин, НММ, Гикамтин®, Гидреа®, Гидрокорт Ацетат®, Гидрокортизон, Гидрокортизон Натрий Фосфат, Гидрокортизон Натрий Сукцинат, Гидрокортон Фосфат, Гидроксимочевина, Ибритумомаб, Ибритумомаб, Тиуксетан, Идамицин®, Идарубицин Ифекс®, ИФ-альфа, Ифосфамид, ИЛ-11, ИЛ-2, Иматиниб мезилат, Имидазол Карбоксаимид, Интерферон альфа, Интерферон Альфа -2b (конъюгат ПЭГ), Интерлейкин-2, Интерлейкин-11, Интрон А® (интерферон альфа-2b), Иресса®, Иринотекан, изотретиноин, Иксабепилон, Иксемпра®, Кидролаза®, Ланакорт®, Лапатиниб, L-аспарагиназа, LCR, Леналидомид, Летрозол, Лейковорин, Лейкеран, Лейкин®, Лейпорид, Леурокрестин, Леустатин®, Липосомальный Ара-Ц, Liquid Pred®, Ломустин, L-РАМ, L-Сарколизин, Лупрон®, Лупрон Депо®, Матулан®, Максидекс, Мехлорэтамин, Мехлорэтамид гидрохлорид, Медралон®, Медрол®, Мегас®, Мегестрол, Мегестрол Ацетат, Мелфалан, Меркаптопурин, Месна, Меснекс®, Метотрексат, Метотрексат Натрия, Метилпреднизолон, Метикортен®, Митомицин, Митомицин-Ц, Митоксантрон, М-Преднизол®, МТС, МТХ, Мустарген®, Мустин, Мутамицин®, Милеран®, Милоцел®, Милотарг®, Навелбин®, Неларабин, Неосар®, Неуласта®, Неймега®, Нейпоген®, Нексавар®, Ниладрон®, Нилотиниб, Нилутамид, Нипент®, хлорметин, Новалдекс®, Новантрон®, Энплейт, Октреотид, Октреотид ацетат, Офатумумаб, Онкоспар®, Онковин®, Онтак®, Онксал®, Опрелвекин, Опрапред®, Оразон®, Оксалиплатин, Паклитаксел, Паклитаксел, связанный с белками, Памидронат, Панитумумаб, Панретин®, Париплатин®, Пазопаниб, Педиапред®, ПЭГ Интерферон, Пэгаспаргаза, ПЭГ филгарстим, ПЭГ-ИНТРОН®, ПЭГ-L-аспарагиназа, ПЕМЕТРЕКСЕД, Пентостатин, Фенилаланин Мустард, Палтинол®, Палтинол-AQ®, Преднизолон, Преднизон, Прелон®, Прокарбазин, ПРОКРИТ®, Пролейкин®, имплантат Пролифепроспан 20 с Кармустином, Пуринтол®, Ралоксифен, Ревлимид®, Реуматрекс®, Ритуксан®, Ритуксимаб, Роферон-A® (Интерферон альфа-2a), Ромиплостим, Рубекс®, Рубидомицина гидрохлорид, Сандостатин®, Сандостатин ЛАР®, Сарграмостим, Солу-Кортеф®, Солу-Медрол®, Сорафениб, Спрайсел®, STI-571, Стрептозоцин, SU11248, Сунитиниб, Сутент®, Тамоксифен, Тарцева®, Таргретин®, Тасигна®,

Таксол®, Таксотер®, Темодар®, Темозоломид, Темсиrolimus, Тенипозид, ТЕСПА, Талидомид, Таломид®, ТераЦис®, Тиогуанин, Тиогуанин Таблоид®, Тиофосфоамид, Тиоплекс®, Тиотепа, ТИСЕ®, Топосар®, Топотекан, Торемифен, Торисел®, Тозитумомаб, Трастузумаб, Треанда®, Третиноин, Трексалл®, Трizenокс®, ТSPA, ТАЙКЕРБ®, VCR, Вектибикс®, Велбан®, Велкад®, Вепезид®, Везаноид®, Виадур®, Видаза®, Винбластин, Винбластина сульфат, Винкасар PFS®, Винкристин, Винорелбин, Винорелбин тартрат, VLB, VM-26, Вориностат, Вотриент, VP-16, Вумон®, Кселода®, Заносар®, Зевалин®, Зинекард®, Золадекс®, Золедоновую кислоту, Золинза, Зомета® или комбинации любых из вышеуказанных. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент может быть введен вместе с соединением согласно настоящему описанию для лечения пролиферативного нарушения согласно настоящему описанию. В контексте настоящего описания термин "иммуноонкологический агент" относится к агенту, который эффективен в улучшении, стимулировании и/или активации иммунного ответа у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение иммуноонкологического агента вместе с соединением согласно настоящему описанию имеет синергический эффект в лечении рака. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию вводят последовательно перед введением иммуноонкологического агента. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию вводят одновременно с иммуноонкологическим агентом. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию вводят последовательно после введения иммуноонкологического агента.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему описанию может быть введено в единый состав с иммуноонкологическим агентом. Иммуноонкологический агент может представлять собой, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, или биологический препарат, или малую молекулу (small molecule). Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, но не ограничиваются ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой моноклональное антитело.

В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала у Т-клеток, оба из которых приводят к усилению антиген-специфического Т-клеточного ответа. Определенные стимулирующие и ингибирующие молекулы являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одно из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другое семейство мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство ФНО-молекул, которые связываются с распознаваемыми членами семейства рецепторов ФНО, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

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

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

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, который ингибирует или снижает число макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R), такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716,

WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

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

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антагонист CTLA-4 представляет собой антитело-антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист CTLA-4 представляет собой EPВОЙ (ипилилумаб) или тремелиумаб.

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах реализации агонист OX40 представляет собой антитело-агонист OX40. В некоторых вариантах реализации OX40 антитело представляет собой МЕДИ-6383 или МЕДИ-6469.

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

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

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах реализации агонист CD27 представляет собой агонистическое CD27 анти-

тело. В некоторых вариантах реализации CD27 антитело представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к В7Н3) (WO11/109400).

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

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

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий лекарственный препарат специфично индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Одобренные иммуномодулирующие лекарственные препараты, которые могут применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (Помалист®, Celgene); леналидомид (Ревлимид®, Celgene); ингенол мекбутат (Пикато®, LEO Pharma).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина выбрана из сипулейцел-т (Провенжд®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), которая одобрена для лечения симптоматического или минимально симптоматического метастатического устойчивого к кастрации рака предстательной железы (гормонально-рефрактерный); и талимоген лагерпарепек (Имлиджик®, BioVex/Amgen, ранее известный как T-VEC), генетически модифицированная онколитическая вирусная терапия, одобренная для лечения неоперабельных кожных, подкожных и узловых поражений в меланоме. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из онколитической вирусной терапии, такой как пексастимоген девацирепек (ПексаВек/JX-594, SillaJen/прежде Jennerex Biotherapeutics), вирус осповакцины, лишенный тимидинкиназы (ТК), сконструированный для экспрессии ГМ-КСФ при гепатоцеллюлярной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареопреп (Реолизин®, Oncolytics Biotech), вариант респираторных кишечных "сиротских" вирусов (реовирус), которые не реплицируются в клетках, которые не активированы RAS, при множестве раковых заболеваний, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легкого (НМКЛ) (NCT 00861627); энаденотуцирев (NG-348, PsiOxus, прежде известный как ColoAd1), аденовирус, сконструированный для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагментов антител, специфических в отношении белка Т-клеточного рецептора CD3, при раке яичников (NCT02028117); метастатические или распространенные эпителиальный опухоли, такие как при колоректальном раке, раке мочевого пузыря, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и раке слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/прежде Oncos), аденовирус, сконструированный для экспрессии ГМ-КСФ, при меланоме (NCT03003676); и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы осповакцины, сконструированный для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкоронидазы или бета-гал/натрий-йодидного симпортера человека (hNIS), соответственно, были изучены при перитонеальном карциноматозе (NCT01443260); раке фаллопиевой трубы, раке яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Gene-sys), аденовирус сконструированный для экспрессии ГМ-КСФ, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из JX-929 (SillaJen/прежде Jennerex Biotherapeutics), вирус осповакцины, лишенный ТК- и фактора роста осповакцины, сконструированный для экспрессии цитозиндеаминазы, которая способна преобразовывать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксический препарат 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/прежде Oncos), иммунотерапевтические агенты на основе белков, нацеленные на плохо поддающиеся терапии мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), сконструированный аденовирус, обозначаемый: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics) вирус везикулярного стоматита (VSV), сконструированный для экспрессии гликопротеин (ГП) вируса лимфоцитарного хориоменингита (вирус ЛХМ), который может быть дополнительно сконструирован для экспрессии антигенов, предназначенных для усиления антигенспецифического ответа CD8⁺ Т-клеток.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой Т-клетку, сконструированную для экспрессии химерного антигенного рецептора, или CAR. Т-клетки, сконструированные для экспрессии такой химерного антигенного рецептора, приведены как CAR-T клетки.

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

Например, в некоторых вариантах реализации клетка CAR-T является одной из тех, которые описаны в патенте США 8906682 (июнь; полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки), который описывает клетки CAR-T, сконструированные для содержания внеклеточного домена, имеющего антигенсвязывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом Т-клеточный рецепторный комплекс дзета цепи (такой как CD3 дзета) для распознавания антигенов. В случае экспрессии в Т-клетках CAR способен перенаправлять распознавание антигена на основании специфичности к связыванию антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. На данный момент проводится более 200 клинических исследований с применением CAR-T для широкого ряда показаний.

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/resvrkts?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

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

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

Другие иммуноонкологические агенты, которые могут применять в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMC-663513, Bristol-Myers Squibb), анти-CD137 моноклональное антитело; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), анти-CD27 моноклональное антитело; BMC-986178 (Bristol-Myers Squibb), анти-OX40 моноклональное антитело; лирилумаб (IPH2102/BMC-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), анти-KIR моноклональное антитело; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) анти-NKG2A моноклональное антитело; и экаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), анти-MMP9 антитело; МК-4166 (Merck & Co.), анти-GIT_R моноклональное антитело.

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

В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий лекарственный препарат представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 15 (rhIL-15). rhIL-15 был исследован в клинической практике в качестве терапии при меланоме и почечно-клеточной карциноме (NCT01021059 и NCT01369888) и лейкозе (NCT02689453). В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах реализации иммунотерапевтическое средство на основе IL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), сливной комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15 в комплексе с растворимой связывающей белок IL-15 альфа-цепью рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который был изучен в клинических исследованиях 1-й фазы при меланоме, почечно-клеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах реализации рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Ne consumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из тех, которые описаны в Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из примеров, описанных в табл. 1 в Jerry L. Adams ET. AL. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет

собой малую молекулу, нацеленную на иммуноонкологическую мишень, выбранную из тех, которые приведены в табл. 2 в Jerry L. Adams ET. AL. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой низкомолекулярный агент, выбранный из тех, которые приведены в табл. 2 в Jerry L. Adams ET. AL.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из низкомолекулярных иммуноонкологических агентов, описанных в Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2018, Vol. 28, pages 319-329, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, нацеленный на пути согласно описанию в Peter L. Toogood. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов, которые описаны в источнике Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", *PLoS ONE* 12(8): e0183390, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®). В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к CD19/CD3. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к EGFR/CD3. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, которые выделяют цитокины, индуцирующие повышение экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на клетках-"соседях" (bystander cells). В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, что приводит к индуцированию лизиса клеток-"соседей". В некоторых вариантах реализации клетки-"соседи" расположены в солидных опухолях. В некоторых вариантах реализации лизируемые клетки-"соседи" находятся в близости от BATE®-активированных Т-клеток. В некоторых вариантах реализации клетки-"соседи" содержат отрицательные по опухоль-ассоциированному антигену (ОАА) раковые клетки. В некоторых вариантах клетки-"соседи" содержат отрицательные по рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) раковые клетки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой инфильтрующие опухоль Т-клетки, выращенные (expanded) ex-vivo. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела или химерные антигенные рецепторы (CAR), которые напрямую связывают Т-клетки с опухоль-ассоциированными поверхностными антигенами (ОАА).

В некоторых вариантах реализации комбинация 2 или более терапевтических агентов может быть введена совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации комбинация 3 или более терапевтических агентов может быть введена совместно с соединениями согласно настоящему изобретению. Другие иллюстративные агенты-ингибиторы настоящего изобретения также могут быть объединены и включают, без ограничения: витамины и биологически активные добавки, противораковые вакцины, терапию при нейтропении (например, G-CSF, филграстим, ленограстим), терапию при тромбоцитопении (например, переливание крови, эритропоэтин), ингибиторы киназы PI3 (PI3K), ингибиторы MEK, ингибиторы mTOR, ингибиторы CPT1, активаторы АМРК, ингибиторы PCSK9, ингибиторы сайт-1-протеазы SREBP, ингибиторы HMG КоА-редуктазы, антиэметики (например, антагонисты рецептора 5-HT₃, антагонисты допамина, антагонисты рецептора NK1, антагонисты гистаминовых рецепторов, каннабиноиды, бензодиазепины или антихолинергетики), терапию при болезни Альцгеймера, такую как Арисепт® и Экселон®; терапию при болезни Паркинсона, такую как L-ДОФА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (РС), такие как интерферон-бета (например, Авонекс® и Ребиф®), Копаксон® и митоксантрон; терапию для лечения астмы, такую как альбутерол и Сингуляр®; агенты для лечения шизофрении, такие как зипрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы ФНО, антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1 RA), азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамизин, микрофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол, и агенты против болезни Паркинсона; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины, фибраты, ингибиторы всасывания холестерина, секвестранты желчных кислот и ниацин; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкемические агенты и факторы роста; агенты для лечения

иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин; и противодиабетические агенты, такие как бигуаниды (метформин, фенформин, буформин), тиазолидиндионы (росиглитазон, пиоглитазон, троглитазон), производные сульфонилмочевины (толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид, гликлазид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид), ингибиторы альфа-глюкозидазы (миглитол, акарбоза), инкретиномиметики (эксенатид, лираглутид, таспоглутид), аналоги гастроингибиторного пептида, ингибиторы DPP-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин), аналоги амилина (прамлинтид), инсулин и аналоги инсулина.

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

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания, нарушения или состояния путем введения нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов. Такие дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой малые молекулы или рекомбинантные биологические агенты и включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Лодин®) и целекоксиб, колхицин (Колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобные, пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (Улорик®), сульфасалазин (Азулфидин®), противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин (Плаквенил®) и хлорохин (Арален®), метотрексат (Ревматрекс®), соли золота, такие как ауриотиоглюкоза (Солганал®), ауриотомалат (Миокризин®) и ауранофин (Ридаура®), Д-пеницилламин (Депен® или Купримин®), азатиоприн (Имуран®), циклофосфамид (Цитоксан®), хлорамбуцил (Лейкеран®), циклоспорин (Сандиммун®), лефлуномид (Арава®) и "анти-ФНО" агенты, такие как этанерцепт (Энбрел®), инфликсимаб (Ремикад®), голимумаб (Симпони®), цертолизумаб регол (Цимзия®) и адалимумаб (Хумира®), "анти-IL-1" агенты, такие как анакинра (Кинерет®) и рилонацепт (Аркалист®), канакинумаб (Иларис®), анти-Як ингибиторы, такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (Ритуксан®), "анти-T-клеточные" агенты, такие как абатацепт (Оренсия®), "анти-IL-6" агенты, такие как тоцилизумаб (Актема®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (Синвиск® или Гиалган®), моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (Кальцинпарин® или Ликвемин®) и варфарин (Коумадин®), противодарейные средства, такие как дифеноксилат (Ломотил®) и лоперамид (Имодиум®), агенты, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алозетрон (Лотронекс®), лубипростон (Амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (МираЛакс®), Дульколак®, Корректол® и Сенекот®, антихолинергетики или противоспазматические средства, такие как дицикломин (Бентил®), Сингулар®, агонисты бета-2, такие как альбутерол (Вентолин® HFA, Провентил® HFA), левальбутерол (Ксопенекс®), метапротеренол (Алупент®), пирбутерола ацетат (Максаир®), тербуталина сульфат (Вентайне®), сальметерол ксинафоат (Серевент®) и формотерол (Форадил®), антихолинергетические агенты, такие как ипратропия бромид (Атровент®) и тиотропий (Спирива®), ингаляционные кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионата (Бекловент®, Qvar®, и Вансерил®), триамцинолон ацетонид (Азмакорт®), моментазон (Астманекс®), будесонид (Пульмокорт®) и флунизолид (Аэробид®), Афвирар®, Симбикорт®, Дулера®, кромолин натрия (Интал®), метилксантины, такие как теофиллин (Теодур®, Theolair®, Сло-бид®, Унифил®, Тео-24®) и аминофиллин, антитела IgE, такие как омализумаб (Ксолар®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (Ретровир®), абакавир (Зиаген®), абакавир/ламивудин (Эпзиком®), абакавир /ламивудин/зидовудин (Тризивир®), диданозин (Видекс®), эмтрицитабин (Эмтрива®), ламивудин (Эпивир®), ламивудин/зидовудин (Комбивир®), ставудин (Зерит®), и залцитабин (Гивид®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (Рескриптор®), эфавиренз (Сустива®), невирапин (Вирамун®) и этравирин (Интеленс®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (Виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Реатаз®), дарунавир (Презиста®), фосампренавир (Лексива®), индинавир (Криксиван®), лопинавир и ритонавир (Калетра®), нелфинавир (Виращепт®), ритонавир (Норвир®), саквинавир (Фортоваза® или Инвираза®) и типранавир (Аптивус®), ингибиторы проникновения в клетку, такие как энфувиртид (Фузеон®) и маравирок (Селзен-три®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (Изентресс®), доксорубицин (Гидродаунорубицин®), винкристин (Онковин®), бортезомиб (Велкад®) и дексаметезон (Декадрон®) в комбинации с леналидомид (Ревлимид®) или любой их комбинации(й). В некоторых вариантах реализации представленное соединение вводят в комбинации с противовирусным агентом, включающим в себя, например, ацикловир, пенцикловир, цидофовир, идоксуридин, зидовудин, рибавирин, амантадин, фоскарнет, дида-нозин, ацикловир, ганцикловир, цидофовир, залцитабин, римантадин, калацикловир, фамцикловир, аба-кавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, залцитабин, зидовудин, зидовудин-ламивудин, ТРИЗИВИР (зидовудин, ламивудин, абакавир), ЭПЗИКОМ (абакавир-ламивудин), ТРУВА-

ДА (тенофовир-эмтрицитабин), эфавиренз, невирапин и делавирдин, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир-ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и типранавир. В некоторых вариантах реализации противовирусные агенты представляют собой противогриппозный агент, включая, например, римантадин, амантадин, озелтамивир и занамивир. Данные дополнительные агенты могут быть введены отдельно от композиции, содержащей соединения настоящего изобретения, как часть многократного режима дозирования. В качестве альтернативы данные агенты могут являться частью единичной лекарственной формы, объединенной совместно с соединением согласно настоящему изобретению в единой композиции. При введении как части многократного режима дозирования два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или с разницей во времени между друг другом, обычно с разницей в пять часов между друг другом.

В контексте настоящего описания термин "комбинация", "объединенный" и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или совместно в единичной дозированной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единичная дозированная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду. Количество обоих, предложенного соединения и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые могут быть объединены с носителями для получения единичной дозированной лекарственной формы, могут меняться в зависимости от получающего лечение субъекта и конкретного режима введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению следует изготавливать так, чтобы могла быть введена доза предложенного изобретения 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

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

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

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

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

Примеры

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

Пример 1А.

DRE-анализ репортерного гена люциферазы.

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

Линию клеток мыши Heral-6 или Heral-1c1c7 или другую линию клеток мыши с DRE-люциферазным репортером, либо стабильно, либо временно трансфицированную, высевали в среды в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37°C в CO₂-инкубаторе. Аналогично, линию клеток человека HerG2 или другую линию клеток человека с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37°C в CO₂-инкубаторе.

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

Клетки инкубировали в течение 4, 15 или 24 ч или другого промежутка времени и затем лизировали для определения активности люциферазы в качестве регистрируемого показателя активации или ингибирования AHR. Люциферазу определяли с помощью коммерческого набора, такого как набор Promega Luciferase, или любого набора или реагентов, которые обеспечивают субстрат-люциферин для определения активности люциферазы. Уровень люциферазы при добавлении только активирующего лиганда соответствовал максимальному сигналу, в то время как люцифераза без лиганда соответствовала минимальному сигналу. Значения IC₅₀ определяли как концентрацию, которая ингибирует половину активности люциферазы. Анализируемые соединения и их значения IC₅₀ показаны в табл. 2 ниже.

В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ в диапазоне 5-20 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ ≤ 5 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ ≤ 1 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ ≤ 0,1 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ ≤ 0,01 мкМ. В некоторых вариантах реализации соединения имеют значения IC₅₀ ≤ 0,001 мкМ.

Активность определенных соединений согласно настоящему изобретению, полученная в результате анализа указанным выше методом, представлена в табл. 2 ниже. в табл. 2 значения IC₅₀ представлены как А, В, С и D, причем А представляет собой IC₅₀ < 0,5 мкМ; В представляет собой диапазон IC₅₀ от 0,5 до 1,0 мкМ; С представляет собой диапазон IC₅₀ от 1,0 до 1,5 мкМ; и D представляет собой IC₅₀ > 1,5 мкМ.

Таблица 2

Значения IC₅₀ для выбранных соединений, проанализированных в соответствии с примером 1А

Соединение	IC₅₀
I-1	С
I-2	А
I-3	С
I-4	А
I-5	Д
I-6	А
I-7	А
I-9	С
I-19	В

Пример 1В.

DRE-анализ репортерного гена люциферазы (альтернативный способ).

AHR связывается с чувствительными к диоксину элементами (DRE), расположенными выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности AHR является активация репортерного гена, такого как ген люциферазы, расположенного ниже одного или нескольких элементов DRE. Активность люциферазы будет отражать активацию и ингибирование AHR в клетках, экспрессирующих его репортер. Линию клеток мыши Heral-6 или Heral-1c1c7 или другую линию клеток мыши с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37°C в CO₂-инкубаторе, или соединение и агонист были добавлены во время посева. Аналогичным образом, линию клеток человека HerG2 или другую линию клеток человека с DRE-люциферазным репортером, стабильно или временно трансфицированную, высевали в среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубировали в течение ночи при 37°C в CO₂-инкубаторе, или соединение и агонист были добавлены во время посева.

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

Клетки инкубировали в течение 4, 15 или 24 ч или другого промежутка времени и затем лизировали

для определения активности люциферазы в качестве регистрируемого показателя активации или ингибирования AHR. Люциферазу определяли с помощью коммерческого набора, такого как набор Promega Luciferase, или любого набора или реагентов, которые обеспечивают субстрат-люциферин для определения активности люциферазы. Уровень люциферазы при добавлении только активирующего лиганда соответствовал максимальному сигналу, в то время как люцифераза без лиганда соответствовала минимальному сигналу. Значения IC_{50} определяли как концентрацию, которая ингибирует половину активности люциферазы. Исследованные соединения и их значения IC_{50} показаны в табл. 3 ниже.

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

Активность определенных соединений согласно настоящему изобретению, полученная в результате анализа указанным выше методом, представлена в табл. 3 ниже. В табл. 3 значения IC_{50} представлены как А, В, С и D, причем А представляет собой $IC_{50} < 0,5$ мкМ; В представляет собой диапазон IC_{50} от 0,5 до 1,0 мкМ; и С представляет собой диапазон IC_{50} от 1,0 до 1,5 мкМ; и D представляет собой $IC_{50} > 1,5$ мкМ.

Таблица 3
Значения IC_{50} для выбранных соединений, проанализированных в соответствии с примером 1В

<u>Соединение</u>	<u>IC_{50}</u>	<u>Соединение</u>	<u>IC_{50}</u>
I-1	A	I-58	D
I-2	A	I-59	A
I-3	A	I-60	B
I-4	A	I-61	A
I-5	A	I-62	A
I-6	A	I-63	A
I-7	D	I-64	A
I-8	D	I-65	A
I-9	B	I-66	A
I-10	D	I-67	A
I-11	A	I-68	B
I-13	D	I-69	A
I-14	D	I-70	A
I-15	A	I-71	A
I-16	A	I-72	A
I-19	A	I-73	A
I-20	A	I-74	B
I-21	A	I-75a	D
I-22	A	I-75b	D
I-23	A	I-77	A
I-24	D	I-78	A
I-25	D	I-79	A
I-26	D	I-80	B
I-27a	B	I-81	A
I-28a	D	I-82b	D
I-29	D	I-83	A
I-30	A	I-84	D
I-31	D	I-85	B
I-32a	D	I-86	A
I-33	A	I-87	A
I-34	D	I-88	B
I-35	D	I-89	A
I-36	D	I-90	A
I-37a	D	I-91	A
I-38	D	I-92	A
I-39	A	I-93	A
I-40	A	I-94a	D
I-41	D	I-95	D
I-42a	D	I-96	A
I-43	B	I-97a	D
I-44	D	I-98a	D
I-45	A	I-99	A
I-46	A	I-100	D

I-47	A	I-101	A
I-48	A	I-102	A
I-49	A	I-103	A
I-50	D	I-104	B
I-51	A	I-105	A
I-52	B	I-106	A
I-53	A	I-107	A
I-54	A	I-108	A
I-55	A	I-109	A
I-56	A	I-110	B
I-57	A	I-111	A
I-120	D	I-185	D
I-121	D	I-186	B
I-122	D	I-187a	D
I-123	C	I-187b	D
I-124	D		
I-125	D	I-189	D
I-126	A	I-190a	D
I-128a	D	I-190b	D
I-128b	D	I-192	B
I-129	A	I-193	D
I-130	A	I-194	D
I-131	A	I-195	D
I-132	B	I-196	A
I-133	A	I-197	A
I-134	D	I-198a	A
I-135	A	I-198b	B
I-136	A	I-200	A
I-137a	A	I-201	A
I-137b	A	I-202	A
I-139a	A	I-203	A
I-139b	A	I-204a	A
I-141	A	I-204b	A
I-142	D	I-206	D
I-143	D	I-207	D
I-144a	C	I-208	D
I-144b	A	I-209	B
I-146a	D	I-210	C
I-146b	D	I-211	D
I-148	D	I-212	D
I-149	D	I-213	A
I-150a	A	I-214	A
I-150b	C	I-215	D
I-152a	D	I-216a	B
I-152b	A	I-216b	D

I-154	A	I-218	A
I-155	B	I-219	A
I-156	D	I-220	A
I-157	D	I-221	D
I-158a	D	I-222a	A
I-158b	D	I-222b	A
I-160a	D	I-224	A
I-160b	D	I-225	A
I-162	A	I-226	A
I-163	A	I-227	A
I-164	A	I-228	D
I-165	A	I-229	D
I-166	A	I-230	A
I-167	D	I-231	D
I-168	D	I-232	A
I-169	B	I-233	B
I-170	D	I-234	B
I-171	C	I-235	A
I-172	C	I-236	D
I-173	D	I-237	A
I-174	D	I-238	D
I-175	D	I-239	D
I-176	D	I-240	D
I-177	A	I-241	A
I-178	D	I-242	A
I-179	A	I-243a	D
I-180	B	I-243b	D
I-181	D	I-245	D
I-182	D	I-246	C
I-183	D	I-247	D
I-184	D	I-248	D
I-249a	A	I-249b	A
I-250	D	I-251	D
I-252a	A	I-252b	A
I-253	A	I-254	D
I-255	A	I-256	A
I-257	A	I-258	D
I-259a	A	I-259b	A
I-260	D	I-261	D
I-262	A	I-263a	C
I-263b	C	I-264	D
I-265	A	I-266	D
I-267	A	I-268	D
I-269	D	I-270	A
I-271	D	I-272	D
I-273	C	I-274	A
I-275	A	I-276	A
I-277	A	I-278	A
I-279	D	I-280	D
I-281	A	I-282	A
I-283	D	I-284	B
I-285	D	I-286	A
I-287	D	I-288	A
I-289	A		

Пример 1С.

Исследование фармакокинетики у мышей.

Составы соединений, представленные в табл. 4, вводили внутривенно или перорально через желудочный зонд мышам CD-1. Как правило, через 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 и 24 ч после введения дозы кровь собирали и обрабатывали до получения плазмы путем центрифугирования и хранили при -80°C до анализа.

К каждому образцу добавляли внутренний стандарт, затем выполняли осаждение белка ацетонитрилом. Осадки отфильтровывали через фильтровальный планшет для удаления фосфолипидов Phree, и полученные образцы анализировали методом LC/MS/MS. Растворы для построения калибровочной кривой готовили в плазме, как правило, от 1,0 нг/мл до 3000 нг/мл, и обрабатывали таким же образом, как и образцы. Анализ образцов обычно проводили на подходящей системе LC/MS/MS, снабженной аналитической колонкой для UPLC, и соединения элюировали с аналитической колонки с помощью градиента 30-95% 0,1% муравьиной кислоты (об./об.) в ACN: 0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде. Масс-спектрометрическое обнаружение исследуемого соединения и внутреннего стандарта проводили с помощью MRM в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Фармакокинетику каждого со-

единения анализировали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, Сент-Луис, Миссури, США) с помощью некомпартментного анализа. Результаты представлены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Фармакокинетические данные у мышей в соответствии с примером 1С

Соединение	Доза (мг/кг)	Путь введения	Состав	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	T _{1/2} (ч)	Vd _{ss} (л/кг)	Cl (мл/мин/кг)	T _{last} (ч)	концентрация/время AUC 0-last (нг*ч/мл)	AUC 0-inf (нг*ч/мл)	Биодоступность (%)
										(нг*ч/мл)		
I-137a	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, раствор			8,2	6,6	25	24	1921	2008	
I-137a	30	п/о	3 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы и 0,2% Tween 80, суспензия	953	0,5	3,5			24	3782	3835	19
I-137b	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, раствор			11,2	16,6	37	24	1220	1352	
I-137b	30	п/о	3 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы и 0,2% Tween 80, суспензия	476	2	5,9			24	3630	3828	28
I-144b	30	п/о	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, раствор			1,3	0,8	44	6	1140	1145	
I-144b	30	п/о	3 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы и 0,2% Tween 80, суспензия	599	0,2	2			6	613	727	6
I-154	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, раствор			12	13,7	16,5	24	2414	3034	
I-154	30	п/о	3 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы и 0,2% Tween 80, суспензия	840	2	9,6			24	9358	11207	39
I-198a	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, раствор			4,3	12,1	64,8	24	765	772	
I-198a	30	п/о	3,00 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы, суспензия	721	1	4,2			24	3961	4048	52
I-201	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ			8,52	19,6	37,5	24	1203	1334	

			400:вода=5: 75:20, раствор									
I-201	30	п/о	3,00 мг/мл в 0,5% метил- целлюлозы, суспензия	1413	1	7,16			24	9653	10558	79
I-203	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			2,3	5,8	88,5	12	555	565	
I-203	30	п/о	3,00 мг/мл в 0,5% метил- целлюлозы, суспензия	604	0,2	0,7			6	656	657	12
I-204b	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			0,9	4	110	6	454	455	
I-204b	30	п/о	3,00 мг/мл в 0,5% метил- целлюлозы, суспензия	55	0,2	3,2			12	63	67	2
I-219	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			0,7	2,4	73,3	6	678	682	
I-219	30	п/о	3,00 мг/мл в 30% ПЭГ400/10 %солитол /60%вода, суспензия	48,9	0,2				12	132	215	2
I-222a	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			2,4	1,5	36,9	6	1329	1329	
I-222a	30	п/о	3,00 мг/мл в 30% ПЭГ 40 0/10% солитол /60%вода, раствор	2873	0,2	1,7			12	2231	2239	16
I-222b	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			1,8	2	88,1	6	564	567	
I-222b	30	п/о	3,00 мг/мл в 30% ПЭГ 40 0/10% солитол /60%вода, раствор	2167	0,2	3,3			24	2865	2870	51
I-39	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:			1,31	3,5	53,7	6	908	931	

			75:20, раствор										
I-39	30	п/о	3,00 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор	799		3,35				24	1597	1609	17
I-40	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			8,4	24	41,2	24	1066	1213		
I-40	30	п/о	3,00 мг/мл в 30% ПЭГ 40 0/10% солитол /60% вода, раствор	853	2	8,8			24	7560	9142	75	
I-65	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			0,7	2,7	93,1	4	522	537		
I-65	30	п/о	3,00 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор	574	0,2	0,8			6	370	373	7	
I-70	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			1,08	3,2	54,9	6	862	872		
I-70	30	п/о	10,0 мг/мл в 30% ПЭГ/70 %(20% hp-?-CD) раствор, прозрачный раствор	900	0,5	2,26			12	1944	1993	26	
I-73	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			2	7,7	90	12	553	556		
I-73	30	п/о	3,00 мг/мл в 0,5% метил- целлюлозы, суспензия	37,5	1	2,1	6		24	96	108	2	
I-75a	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			13,8	13,7	14,4	24	2666	2265		
I-75a	30	п/о	3,0 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор	969	2	9,8			24	13579	936	51	
I-103	3	в/в	3,00 мг/мл в 40% ПЭГ 40			0,62	1,4	43,9	6	1137	1140		

			0/10% солотол /50%вода, раствор									
I-103	30	п/о	6,00 мг/мл в 40%ПЭГ40 0/10% солотол /50%вода, раствор	713	0,2	2,15			12	649	671	6
I-107	3	в/в	3,00 мг/мл в ДМСО: солотол:во да=5:10:85, раствор			2,18	43,2	540	6	88	92	
I-107	15	п/о	3,00 мг/мл в ДМСО: солотол:во да=5:10:85, раствор	0	0				0	0	0	0
I-2	3	в/в	3,00 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор			1,99	9,6	82	6	554	610	
I-2	30	п/о	6,00 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, раствор	182	0,2	3,9			24	730	743	12
I-259а	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, прозрачный раствор			1,2	4,7	59	6	825	842	
I-259а	30	п/о	3,0 мг/мл в 0,5% метишлел юлозы, однородная непрозрачн ая суспензия	82	0,5	1,2			6	237	249	3
I-118	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20, прозрачный раствор			0,6	4,9	136	4	364	368	
I-118	30	п/о	3,0 мг/мл в 0,5% метишлел юлозы, однородная непрозрачн ая суспензия	41	1	1,9			6	107	121	3
I-126	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5: 75:20,			8,8	17	30	24	1463	1651	

			прозрачный раствор										
I-126	30	п/о	3,0 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы, однородная непрозрачная суспензия	1870	1	6,1				24	13748	14741	100
I-129	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, прозрачный раствор			14	22	31		24	1339	1615	
I-129	30	п/о	3,0 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы, однородная непрозрачная суспензия	1043	2	6,4				24	7034	7532	53
I-130	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, прозрачный раствор			2,6	7,5	39		12	1223	1272	
I-130	30	п/о	3,0 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы, однородная непрозрачная суспензия	936	2	3,5				24	6624	6689	53
I-59	3	в/в	1,5 мг/мл в ДМСО:ПЭГ 400:вода=5:75:20, прозрачный раствор			6,6	11,2	53		24	925	949	
I-59	30	п/о	3,0 мг/мл в 0,5% метилцеллюлозы, однородная непрозрачная суспензия	719	0,5	4,3				24	2110	2130	22

Пример 1D.

Анализ метаболической стабильности в S9 печени мыши *in vitro*.

S9 печени мыши CD-1 были приобретены у Corning, или XenoTech LLC, или BioreclamationIVT, LLC, или получены WuXi. До использования клетки хранили при -80°C в морозильной камере. β -Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP), глюкозо-6-фосфат (G6P), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа из дрожжей (G6PDH), тринатриевая соль уридин-5'-дифосфоглюкуроновой кислоты (UDPGA) и гидрат литиевой соли аденозин-3'-фосфат-5'-фосфосульфата (PAPS) были коммерчески доступны от Sigma. Соединения разбавляли в ДМСО с получением 10 мМ исходного раствора. 5 мкл этого исходного раствора (10 мМ, ДМСО) разбавляли 45 мкл ДМСО и 450 мкл 50% метанола/воды с получением промежуточного раствора (100 мкМ, 45% MeOH, 10% ДМСО). 50 мкл промежуточного раствора разбавляли 450 мкл 100 мМ фосфатного буфера для получения конечного раствора (10 мкМ, 4,5% MeOH, 1% ДМСО). 10 мкл конечного раствора добавляли к 90 мкл системы S9 печени (конечная концентрация 1 мкМ, 0,45% MeOH, 0,1% ДМСО).

Исследуемые соединения инкубировали при 37°C с S9 печени (объединенной от нескольких доноров) в концентрации 1 мкМ в присутствии системы регенерации NADPH, UDPGA и PAPS при концентрации белка S9 1 мг/мл. Образцы, соответствующие моментам времени (0 и 60 минут), отбирали и сразу же смешивали с холодным ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт (от англ. internal standard, IS). Образцы анализировали методом ЖХ/МС/МС и исчезновение тестируемых соединений оценивали на основании отношений площадей пиков анализируемого соединения/IS (без калибровочной кривой). Все образцы были инъецированы и проанализированы с использованием ЖХ-МС/МС. Отношения площадей пиков анализируемого соединения/внутреннего стандарта были преобразованы в оставшийся процент (оставшийся %) с помощью следующего уравнения: оставшийся % через 60 мин = (отношение площадей пиков анализируемого соединения к IS при 60 мин / отношение площадей пиков анализируемого соединения к IS при $t = 0$) $\times 100\%$. Результаты представлены в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Данные о стабильности у мышей в соответствии с примером 1D

Соединение	Стабильность в S9 мышь: оставшийся % через 60 минут	Соединение	Стабильность в S9 мышь: оставшийся % через 60 минут
I-6	0	I-40	87
I-2	13	I-39	30
I-4	0	I-36	29
I-21	26	I-30	11
I-16	2	I-235	2
I-109	10	I-224	0
I-107	0	I-222b	0
I-106	1	I-222a	1
I-105	8	I-219	5
I-103	7	I-214	0
I-101	1	I-209	0
I-98b	0	I-208	0
I-96	36	I-204b	0
I-92	0	I-203	0
I-90	11	I-202	0
I-81	2	I-201	34
I-78	1	I-200	0
I-75a	65	I-198a	30
I-73	11	I-196	0
I-72	3	I-177	2
I-70	0	I-166	4
I-68	4	I-165	3
I-67	5	I-164	0
I-67	1	I-162	54
I-65	0	I-156	28
I-59	11	I-154	13
I-47	50	I-152b	3
I-45	19	I-152a	2

Пример 1E.

Анализ модуляции Cyp1a1 печени и селезенки мыши *in vivo*.

Мыши C57BL/6, самки в возрасте 6-8 недель, массой примерно 18-20 г, были приобретены у Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltd или других сертифицированных поставщиков и использованы в исследованиях. Условия содержания, питание и состояние здоровья соответствуют правилам содержания животных. В качестве агониста AHR использовали VAG539 (30 мг/кг, перорально), и испытуемые соединения готовили в подходящих носителях, обычно 0,5% метилцеллюлозы.

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

$$\left(\frac{\text{средняя нормализованная кратность при введении агониста AHR и соединения}}{\text{средняя нормализованная кратность при введении агониста AHR}} \right) \times 100 \approx \% \text{ ингибирования}$$

Результаты приведены в табл. 6 ниже.

Таблица 6
Данные ингибирования *Sypl1a1* в соответствии с примером 1Е

Соединение	Доза	Ингибирование <i>Sypl1a1</i>		
		Печень		Селезенка
		4 ч	10 ч	4 ч
I-2	30 мг/кг	50%		
I-103	30 мг/кг	94%	0%	
I-75a	30 мг/кг	55%		
I-57	30 мг/кг	77%		66%
I-46	30 мг/кг	96%		94%
I-39	30 мг/кг	90%		69%
I-70	30 мг/кг	98%		
	10 мг/кг	99%	81%	
	10 мг/кг	98%	98%	88%
	5 мг/кг	93%	96%	79%
	2 мг/кг	83%	63%	65%
	1 мг/кг	52%	34%	38%
I-40	25 мг/кг	98%	97%	96%
	10 мг/кг	93%	75%	74%
	5 мг/кг	77%	48%	34%
I-201	25 мг/кг	86%	97%	72%
	10 мг/кг	72%	59%	46%
	5 мг/кг	58%	44%	40%

Пример 1F.

Исследование на Т-клетках с применением I-70.

Т-клетки человека выделяли с помощью CD3-отрицательной селекции после выделения МКПК из крови людей-доноров с помощью центрифугирования в градиенте плотности фикола. Один миллион Т-клеток активировали с помощью 25 мкл тетрамера CD3/CD28 (Stemcell) в присутствии или отсутствие I-70 в течение 24 ч, после чего среду удаляли и хранили при -80°C для последующего анализа цитокинов. Затем клетки дважды промывали PBS перед выделением РНК в соответствии с инструкциями производителя для мини-набора RNAeasy (Qiagen).

На основе РНК получали кДНК с использованием VTLO-IV RT mastermix (Thermofisher) и проводили количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (q-RT-PCR) для определения уровней IL-22 (Hs01574154_m1), *Sypl1a1* (Hs01054797_g1) и GAPDH (Hs00266705_g1). Данные анализировали с использованием метода ddCT, согласно которому каждый образец сначала нормализуют по конститутивному гену GAPDH, а затем нормализуют по контрольному образцу. Уровни экспрессии РНК IL-22 и *sypl1a1* снижаются при обработке I-70, как показано на фиг. 1. Уровни цитокинов определяли с использованием платформы мезомасштабного анализа (от англ. mesoscale discovery platform, MSD) (K15067L-2) и программного обеспечения для анализа MSD в соответствии с инструкциями производителя. При обработке I-70 уровни белка IL-22 снижаются, а уровни провоспалительного белка IL-2 увеличиваются, как показано на фиг. 2.

CD3/CD28-активированные Т-клетки активируются AHR, как было определено по экспрессии генов и выработке цитокинов. Обработка ингибитором AHR приводит к ингибированию экспрессии генов *sypl1a1* и IL-22 и выработки цитокина IL-22. Ингибирование AHR также увеличивает выработку провоспалительного цитокина IL-2.

Пример 1G.

Исследование эффективности I-70 и ингибитора контрольной точки анти-PD-1 на модели колоректального рака мыши CT26 у мышей Balb/c.

CT26 представляет собой линию клеток карциномы толстой кишки мыши, полученную из ATCC. Клетки CT26 культивировали в RPMI с добавлением 10% FBS. 5×10^5 клеток CT26 в 100 мкл PBS подкожно имплантировали самкам мышей Balb/c в возрасте 6-8 недель. Введение для исследования эффективности начинают через 4 дня после имплантации: антагонист AHR вводили перорально каждый день (QD) в дозе 10 мг/кг в течение 3 недель. Анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) вводили дважды в неделю, внутривенно (в/в) в дозе 10 мг/кг, всего в пяти дозах. Опухоли контролировали путем измерения штангенциркулем каждые 2-3 дня, а массу тела измеряли три раза в неделю. Рост опухоли ингибируется антагонистом AHR I-70 отдельно или в комбинации с анти-PD-1, как показано на фиг. 3. Ингибирование роста опухоли является статистически значимым для I-70 в качестве отдельного агента по сравнению с носителем с р-значением = 0,0166. Помимо этого, ингибирование роста опухоли в комбинированной группе было значимым по сравнению с анти-PD-1 отдельно, р-значение = 0,0420. р-Значения определяли анализом с t-критерием Стьюдента.

Пример 1H.

Исследование эффективности I-70 и ингибитора контрольной точки анти-PD-1 на модели меланомы

мышь B16-IDO у мышей C57BL/6.

B16-IDO представляет собой линию клеток меланомы мыши, которая была разработана для сверх-экспрессии IDO1 (Holmgard, 2015 Cell Reports). Клетки B16-IDO культивировали в DMEM с добавлением 10% FBS. 2×10^5 B16-IDO клеток в 50 мкл PBS внутрикожно имплантировали самкам мышей C57BL/6 в возрасте 6-8 недель. Введение для исследования эффективности начинают через 7 дней после имплантации: антагонист AHR I-70 вводили перорально каждый день (QD) в дозе 10 мг/кг в течение 2 недель. Анти-PD-1 (BioXcell RMP1-14) вводили каждые 3 дня, внутривенно (в/в) в дозе 250 мкг/мышь, всего в пяти дозах. Опухоли контролировали путем измерения штангенциркулем каждые 2-3 дня, а массу тела измеряли три раза в неделю.

Рост опухоли ингибировался антагонистом AHR I-70 отдельно или в комбинации с анти-PD-1, как показано на фиг. 4. Ингибирование роста опухоли было статистически значимым для I-70 в качестве отдельного агента по сравнению с носителем с p -значением $< 0,001$. Помимо этого, ингибирование роста опухоли в комбинированной группе было значимым по сравнению с анти-PD-1 отдельно, p -значение $< 0,03$. p -Значения определяли анализом с t -критерием Стьюдента.

Пример 2.

AHR-зависимая экспрессия генов.

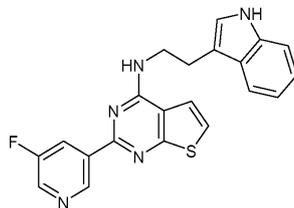
Нера1-6 или Нера-1c1c7 мыши или другую линию клеток мыши высевает в среду в планшеты (6-луночные, 12-луночные или другие планшеты) и инкубируют в течение ночи при 37°C в CO_2 -инкубаторе; или НерG2 человека или другую линию клеток человека высевает в среду в планшеты (6-луночные, 12-луночные или другие планшеты) и инкубируют в течение ночи при 37°C в CO_2 -инкубаторе. На следующий день добавляли активирующий AHR лиганд, такой как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоксилат сложный метиловый эфир), VAF347, BNF (бетанафтофлавоин), ICZ (6-формилиндоло(3,2-b)карбазол) или другие лиганды AHR, совместно с антагонистом AHR или без него. Клетки инкубируют в течение 4, 15 или 24 ч или другого промежутка времени, а затем клетки лизируют для получения РНК. РНК может быть получена с помощью набора для выделения РНК, такого как Qiagen, или с помощью любого другого метода выделения РНК. Экспрессию генов определяют с помощью количественной RT-PCR с использованием зондов для специфических генов, включая конститутивные гены, такие как Gapdh, β -актин или другие конститутивно экспрессируемые гены для нормализации. AHR-зависимые гены, подлежащие исследованию, включают, но не ограничиваются ими: *sup1a1*, *sup1b1*, *AHRR*, *IDO1*, *IDO2*, *cox2*, *IL6*, *VEGFA*, *cyclinD1*, *cdc2*, *MMP-9*, *c-myc*.

Пример 3.

AHR-зависимую экспрессию генов определяют в образцах тканей, таких как опухоль или печень. РНК подвергают экстракции из ткани с помощью таких методов, как набор для выделения РНК, такой как Qiagen, или с помощью любого другого метода выделения РНК, известного специалисту в данной области техники. Экстракция РНК может быть осуществлена из общих клеток или клеток после сортировки для определенных популяций клеток, таких как опухолевые клетки, опухоль-ассоциированные Т-клетки, опухоль-ассоциированные миелоидные клетки или другие. Экспрессию генов определяют с помощью количественной RT-PCR с использованием зондов для специфических генов, включая конститутивные гены, такие как Gapdh, β -актин или другие конститутивно экспрессируемые гены для нормализации. AHR-зависимые гены, подлежащие исследованию, включают, но не ограничиваются ими: *sup1a1*, *sup1b1*, *AHRR*, *IDO1*, *IDO2*, *cox2*, *IL6*, *VEGFA*, *cyclinD1*, *cdc2*, *MMP-9*, *c-myc*.

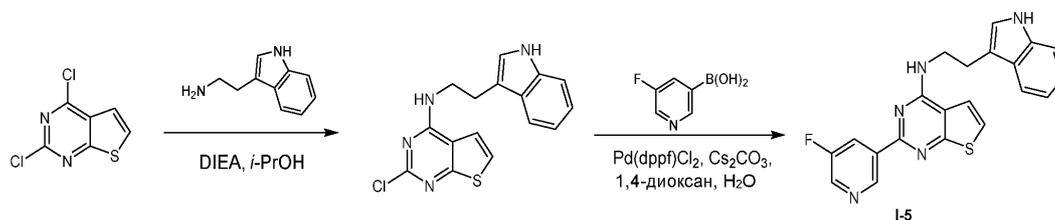
Пример 4.

Синтез I-5



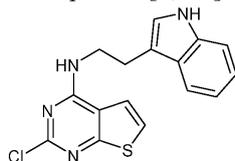
I-5

Схема синтеза:



I-5

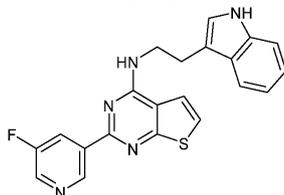
Стадия 1: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-амин



К раствору 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (200 мг, 975,31 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (15 мл) добавляли DIPEA (630,24 мг, 4,88 ммоль, 849,38 мкл, 5,0 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (203,14 мг, 1,27 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 20-30% EtOAc/ПЭ при скорости потока 50 мл/мин), получая 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (260 мг, 774,90 мкмоль, выход 79,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,11 (t, J=7,4 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 329,0, 331,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (I-5)

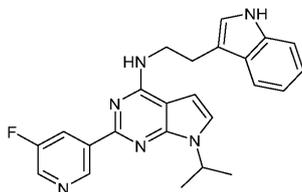


К раствору 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 298,04 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (75,59 мг, 536,47 мкмоль, 1,8 экв.), Cs₂CO₃ (291,32 мг, 894,11 мкмоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (32,71 мг, 44,71 мкмоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при 120°C при обработке микроволновым излучением в течение 1 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-75%, 12 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (54,40 мг, 109,05 мкмоль, выход 36,59%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,58 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,54 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,02-6,90 (m, 3H), 4,08 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,19 (t, J=6,7 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 390,0 [M+H]⁺.

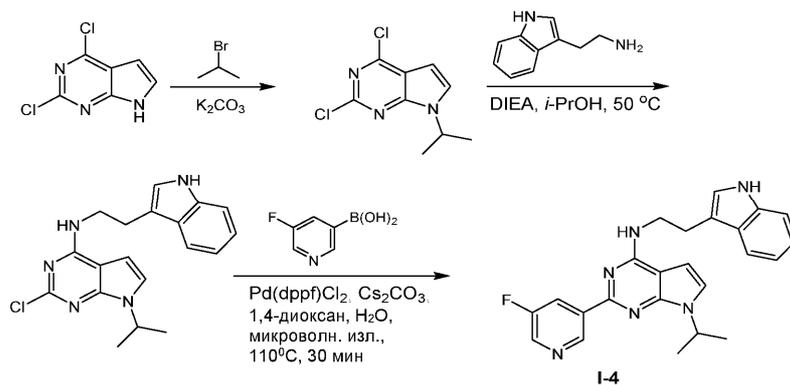
Пример 5.

Синтез I-4

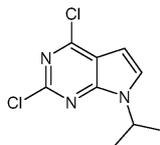


I-4

Схема синтеза:



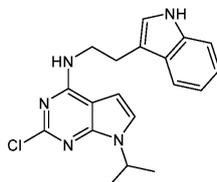
Стадия 1: 2,4-дихлор-7-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



Смесь 2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1 г, 5,32 ммоль, 1 экв.), 2-бромпропана (3,27 г, 26,59 ммоль, 2,50 мл, 5,0 экв.) и K_2CO_3 (3,68 г, 26,59 ммоль, 5 экв.) в ДМСО (20 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, затем смесь перемешивали при 10-20°C в течение 48 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1, R_f = 0,50) показала, что исходный материал был израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ $EtOAc$ = 1/0 до 4/1, ТСХ: ПЭ/ $EtOAc$ = 3/1, R_f = 0,50), получая указанный продукт 2,4-дихлор-7-изопропил-пирроло[2,3-d]пиримидин (650 мг, 2,71 ммоль, выход 50,99%, чистота 96%) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,20-5,01 (m, 1H), 1,53 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 230,0, 232,0 $[M+H]^+$.

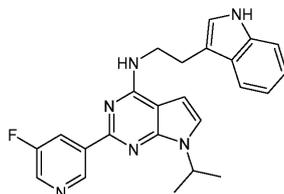
Стадия 2: 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропил-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



Смесь 2,4-дихлор-7-изопропил-пирроло[2,3-d]пиримидина (100 мг, 417,22 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (100 мг, 620 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (161,77 мг, 1,25 ммоль, 218,02 мкл, 3 экв.) в $i-PrOH$ (5 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 11 ч в атмосфере N_2 . ЖК-МС показала, что осталось 15% исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ $EtOAc$ = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ $EtOAc$ = 3/1, R_f = 0,28), получая указанный продукт 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропил-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (120 мг, 315,39 мкмоль, выход 75,59%, чистота 93%) в виде светло-красного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,03 (d, $J=6,8$, 13,5 Гц, 1H), 3,99 (q, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,17 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,46 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 353,8, 354,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропил-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (I-4)



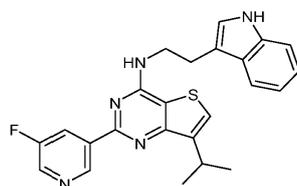
2-Хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропил-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (80 мг, 210,26

мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (44,44 мг, 315,39 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (15,38 мг, 21,03 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (205,52 мг, 630,78 мкмоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Реакционную смесь продували N₂ в течение 3 мин, затем плотно закрывали и нагревали при 110°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что было обнаружено 90% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм×30 мм, 5 мкм/Подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN/Градиент: В от 47% до 77% в течение 10 мин/Скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропил-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (51,57 мг, 120,95 мкмоль, выход 57,52%, чистота 97,21%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 1,48 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 414,9 [M+H]⁺.

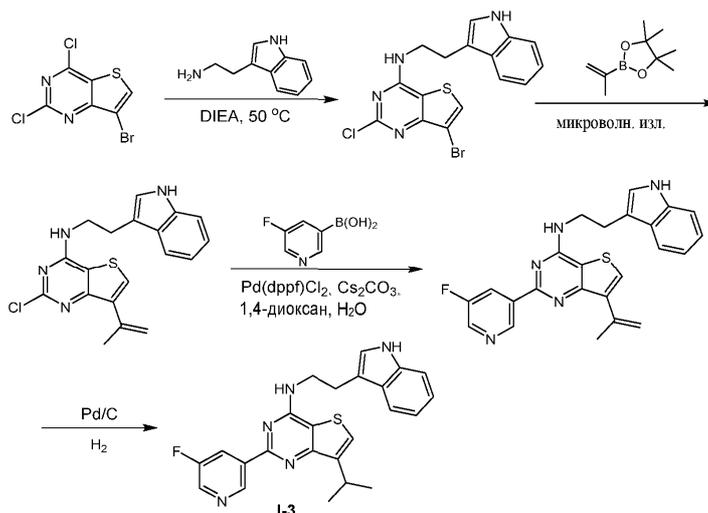
Пример 6.

Синтез I-3

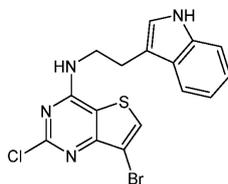


I-3

Схема синтеза:



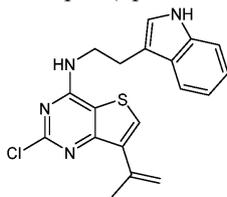
Стадия 1: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-7-бром-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-амин



К раствору 7-бром-2,4-дихлор-тиено[3,2-d]пиримидина (100 мг, 352,16 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (84,63 мг, 528,24 мкмоль, 1,5 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (136,54 мг, 1,06 ммоль, 184,02 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. ЖК-МС показала, что исходного вещества не осталось и было обнаружено 93% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 100/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,42), получая 7-бром-2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (140 мг, 339,94 мкмоль, выход 96,53%, чистота 99%) в виде твердого вещества серого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,01 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,18 (t, J=6,5 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 406,9, 408,9 [M+H]⁺.

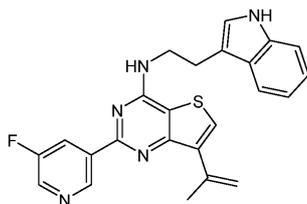
Стадия 2: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-хлор-7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин



7-Бром-2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (120 мг, 291,38 мкмоль, 1 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (39,17 мг, 233,10 мкмоль, 0,8 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (42,64 мг, 58,28 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (284,81 мг, 874,14 мкмоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Трубку продували посредством N₂ в течение 3 мин, затем плотно закрывали и нагревали при 80°C в течение 10 мин при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что большая часть исходного вещества была израсходована и было обнаружено 68% желаемого соединения. Объединенную реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая указанный продукт N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-хлор-7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (95 мг, выход 73,85%, чистота 98%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,00 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,18 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 369,0, 371,0 [M+H]⁺.

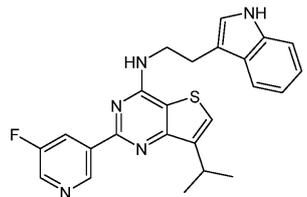
Стадия 3: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-(5-фторпиримидин-3-ил)-7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин



2-Хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропенил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (95 мг, 252,38 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиримидил)бороновую кислоту (53,34 мг, 378,58 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (18,47 мг, 25,24 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (246,69 мг, 757,15 мкмоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Герметизированную трубку продували посредством N₂ в течение 3 мин, затем нагревали при 110°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что большая часть исходного вещества была израсходована и было обнаружено 85% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,44), получая указанный продукт 2-(5-фтор-3-пиримидил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропенил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (85 мг, 188,00 мкмоль, выход 74,49%, чистота 95%) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,59 (s, 1H), 8,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,48 (d, J=10,1 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,14 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,26 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 430,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-(5-фторпиримидин-3-ил)-7-изопропилтиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (I-3)



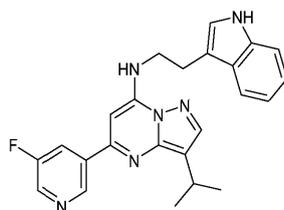
К раствору 2-(5-фтор-3-пиримидил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропенил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 110,59 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли Pd/C (10%, 50 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували посредством H₂ 3 раза. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi) при 10-15°C в течение 0,5 ч. ЖК-МС показала, что исходного вещества не осталось и было обнаружено 95% желаемого соединения. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ

(MeCN/H₂O в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм×30 мм, 5 мкм/Подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN/Градиент: В от 62% до 92% в течение 10 мин/Скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропил-тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (40,32 мг, 74,05 мкмоль, выход 66,96%, чистота 99,34%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,85 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,42 (d, J=10,0 Гц, 1H), 8,19 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,07 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,12 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 432,0 [M+H]⁺.

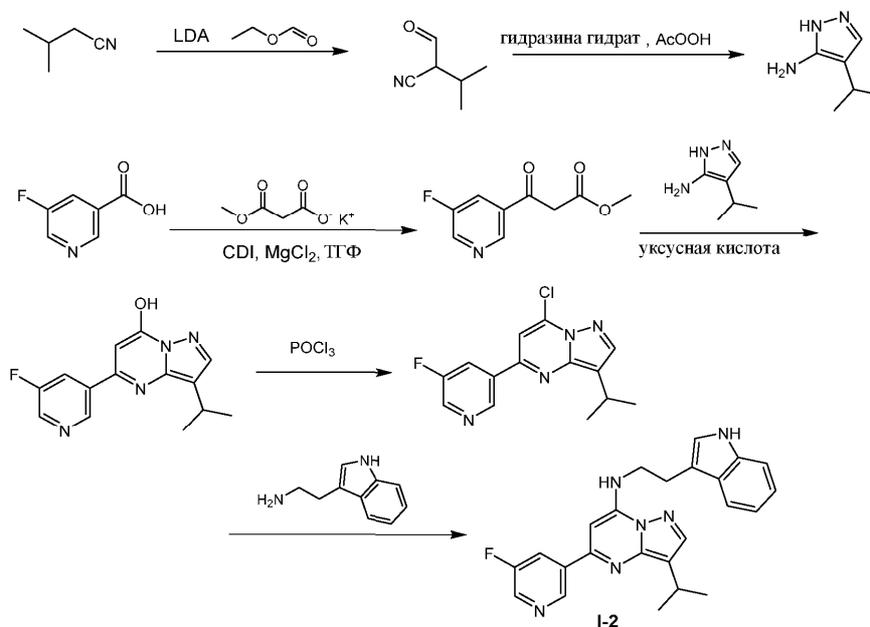
Пример 7.

Синтез I-2

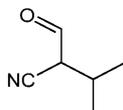


I-2

Схема синтеза:



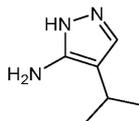
Стадия 1: 2-формил-3-метилбутаннитрил



К смеси диизопропиламина (2,43 г, 24,06 ммоль, 3,40 мл, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 10,10 мл, 1,05 экв.) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -78°C, по каплям добавляли растворенный в ТГФ (15 мл, безводном) 3-метилбутаннитрил (2 г, 24,06 ммоль, 2,53 мл, 1 экв.) и перемешивали при -78°C в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор этилформиата (1,87 г, 25,26 ммоль, 2,03 мл, 1,05 экв.) в ТГФ (15 мл, безводном) и перемешивали при -78°C в течение 40 мин, затем смесь нагревали до 5-14°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/ЕА=3/1, R_f = 0,34) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. раствора HCl (50 мл) при -78°C и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 1/4, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,34), получая 2-формил-3-метил-бутаннитрил (2 г, 16,20 ммоль, выход 67,32%, чистота 90%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,57 (s, 1H), 3,43 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,56-2,40 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H).

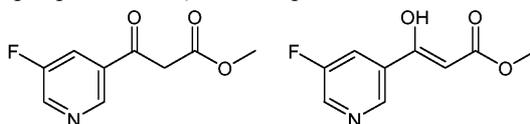
Стадия 2: 4-изопропил-1Н-пиразол-5-амин



Смесь 2-формил-3-метил-бутаннитрила (500 мг, 4,05 ммоль, 1 экв.), гидразина гидрат (168,67 мг, 5,26 ммоль, 190,37 мкл, 1,3 экв.) и АсОН (425,50 мг, 7,09 ммоль, 405,24 мкл, 1,75 экв.) в EtOH (20 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 80-90°C (с обратным холодильником) в течение 16 ч в атмосфере N₂, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли нас. раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 4-изопропил-1Н-пиразол-5-амин (420 мг, 3,02 ммоль, выход 74,58%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,13 (s, 1H), 2,69 (t, J=6,9 Гц, 1H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 6H).

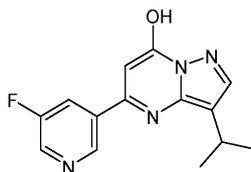
Стадия 3: метил-3-(5-фторпиридин-3-ил)-3-оксопропаноат



К раствору 5-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 3,54 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли CDI (689,51 мг, 4,25 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 5-14°C в течение 2 ч. Добавляли (3-метокси-3-оксо-пропаноил)оксикалий (553,43 мг, 3,54 ммоль, 1 экв.) и MgCl₂ (337,39 мг, 3,54 ммоль, 1 экв.) и реакцию смесь перемешивали при 5-14°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/ЕА= 1/1, R_f = 0,58) показала, что исходный материал был израсходован и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь разбавляли 3 N раствора HCl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/4, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,58), получая метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноат (175 мг, 843,21 мкмоль, выход 23,80%, чистота 95%) в виде твердого вещества белого цвета и метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноат (175 мг, 843,21 мкмоль, выход 23,80%, чистота 95%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,56 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,86-7,73 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 198,1 [M+H]⁺.

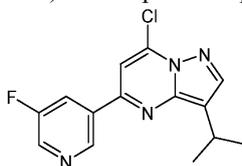
Стадия 4: 5-(5-фторпиридин-3-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



К раствору метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (200 мг, 963,67 мкмоль, 1 экв.) в АсОН (5 мл) добавляли 4-изопропил-1Н-пиразол-5-амин (134,03 мг, 963,67 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (300 мг, 639,05 мкмоль, выход 66,31%, чистота 58%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,79 (m, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 3,26-3,25 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15-1,09 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 567,0 [2M+Na]⁺.

Стадия 5: 7-хлор-5-(5-фторпиридин-3-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин

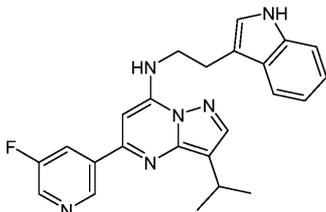


Раствор 5-(5-фторпиридин-3-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (300 мг, 639,05 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (4,95 г, 32,28 ммоль, 3 мл, 50,52 экв.) перемешивали при 110°C в течение 3 ч.

ЖК-МС показала, что исходного вещества не осталось и было обнаружено 67% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли ДХМ (20 мл×2), концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 2/5, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,64$), получая указанный продукт 7-хлор-5-(5-фторпиридин-3-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин (140 мг, 385,25 мкмоль, выход 60,28%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 291,0, 293,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-2)

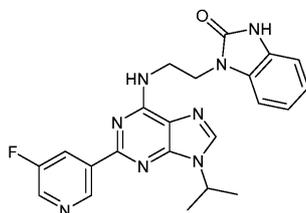


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (80 мг, 220,14 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (52,90 мг, 330,21 мкмоль, 1,5 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (85,36 мг, 660,42 мкмоль, 115,03 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходного вещества не осталось и было обнаружено 92% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: DC/Phenomenex Kinetex ХВ-С18 150 мм×30 мм, 5 мкм/Подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN/Градиент: В от 47% до 57% в течение 10 мин/Скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (88,45 мг, 168,66 мкмоль, выход 76,61%, чистота 99,89%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,73 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,72 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,95 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,17-3,12 (m, 3H), 1,26 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

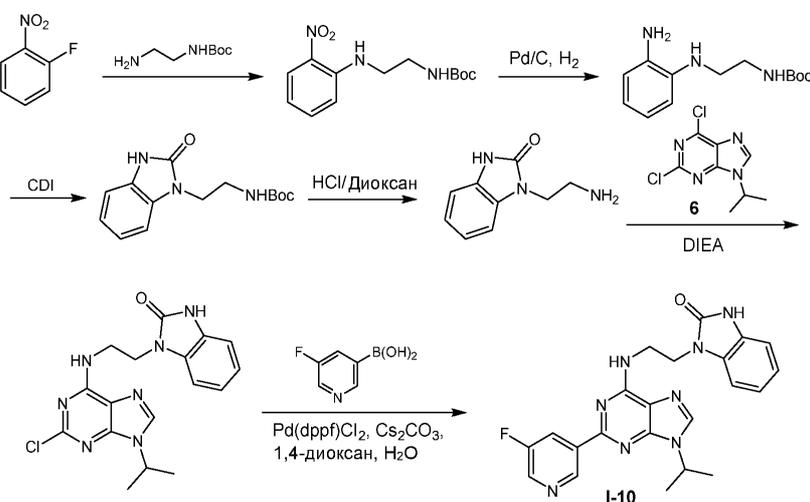
Пример 8.

Синтез I-10

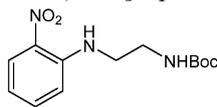


I-10

Схема синтеза:



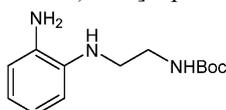
Стадия 1: трет-бутил N-[2-(2-нитроанилино)этил]карбамат



К раствору 1-фтор-2-нитро-бензола (10 г, 70,87 ммоль, 7,46 мл, 1 экв.) и трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (11,35 г, 70,87 ммоль, 11,13 мл, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли K_2CO_3 (15,67 г, 113,39 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 5/1, R_f = 0,69) показала, что большая часть исходного вещества была израсходована. Смесь разбавляли H_2O (100 мл), экстрагировали ЕтОАс (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 5/4, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 5/1, R_f = 0,69), получая трет-бутил N-[2-(2-нитроанилино)этил]карбамат (19 г, 67,54 ммоль, выход 95,3%, чистота 100%) в виде оранжевого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 304,0 $[M+Na]^+$.

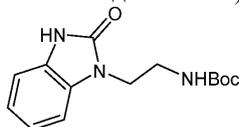
Стадия 2: трет-бутил N-[2-(2-аминоанилино)этил]карбамат



К раствору трет-бутил N-[2-(2-нитроанилино)этил]карбамата (5 г, 17,77 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (10%, 500 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и продували посредством H_2 3 раза. Смесь перемешивали в H_2 (15 Psi) при 2-9°C в течение 18 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный трет-бутил N-[2-(2-аминоанилино)этил]карбамат (4,4 г, 17,51 ммоль, выход 98,50%, неочищенный) в виде темно-красного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 6,70-6,67 (m, 2H), 6,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,18-3,17 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 252,2 $[M+H]^+$.

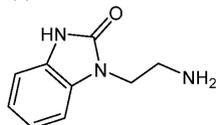
Стадия 3: трет-бутил N-[2-(2-оксо-3Н-бензимидазол-1-ил)этил]карбамат



К раствору трет-бутил N-[2-(2-аминоанилино)этил]карбамата (2 г, 7,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли CDI (1,55 г, 9,55 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Смесь разбавляли ЕтОАс (50 мл), промывали раствором лимонной кислоты (вод., 20 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 5/4, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,31). Полученное слегка желтоватое масло разбавляли 1 н. раствора HCl (5 мл), фильтровали и собирали твердое вещество. Твердое вещество растирали с изопропиловым эфиром (20 мл), фильтровали и собирали полученный продукт трет-бутил N-[2-(2-оксо-3Н-бензимидазол-1-ил)этил]карбамат (1,63 г, 5,73 ммоль, выход 72,0%, чистота 97,52%) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,13-7,01 (m, 4H), 3,93 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 1,29, 1,17 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 300,1 $[M+H]^+$.

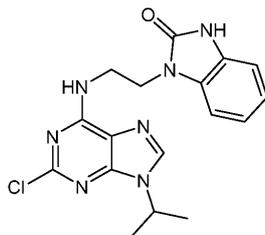
Стадия 4: 3-(2-аминоэтил)-1Н-бензимидазол-2-он



К раствору трет-бутил N-[2-(2-оксо-3Н-бензимидазол-1-ил)этил]карбамата (646,02 мг, 2,27 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4М, 5,00 мл, 8,80 экв.) по каплям при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 4-12°C в течение 1 ч. ЖК-МС показала, что большая часть исходного вещества была израсходована. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 3-(2-аминоэтил)-1Н-бензимидазол-2-он (400 мг, 1,87 ммоль, выход 82,4%, соль HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,18-7,17 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 3H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 178,1 $[M+H]^+$.

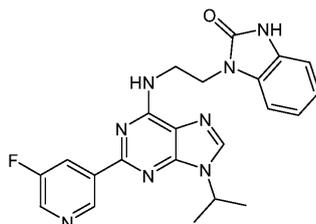
Стадия 5: 3-[2-[(2-хлор-9-изопропил-пурин-6-ил)амино]этил]-1H-бензимидазол-2-он



К раствору 2,6-дихлор-9-изопропил-пурина (200 мг, 827,24 мкмоль, 1 экв.) в изопропанол (10 мл) добавляли DIEA (427,65 мг, 3,31 ммоль, 576,35 мкл, 4,0 экв.) и 3-(2-аминоэтил)-1H-бензимидазол-2-он (265,13 мг, 1,24 ммоль, 1,5 экв., HCl). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. ЖК-МС показала, что большая часть исходного вещества была израсходована. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления изопропанола. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ/изопропанолом (20 мл×3, об./об. = 3/1). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,15), получая 3-[2-[(2-хлор-9-изопропил-пурин-6-ил)амино]этил]-1H-бензимидазол-2-он (280 мг, 730,45 мкмоль, выход 88,3%, чистота 97%) в виде твердого вещества белого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,28 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,22 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,97 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,62 (d, J=6,4 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 372,1, 374,0 [M+H]⁺.

Стадия 6: 3-[2-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-ил]амино]этил]-1H-бензимидазол-2-он (I-10)

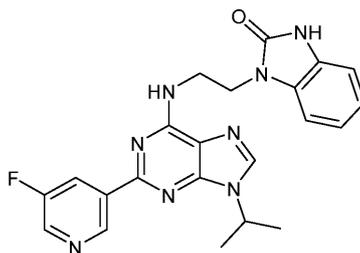


К раствору 3-[2-[(2-хлор-9-изопропил-пурин-6-ил)амино]этил]-1H-бензимидазол-2-она (100 мг, 260,88 мкмоль, 1 экв.) и (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (73,52 мг, 521,75 мкмоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (9,54 мг, 13,04 мкмоль, 0,05 экв.) и Cs₂CO₃ (255,00 мг, 782,63 мкмоль, 3 экв.). Смесь продували посредством N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что большая часть исходного вещества была израсходована и было обнаружено желаемое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc/MeOH/ТГФ (10 мл/10 мл/10 мл) и перемешивали в течение 5 мин, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм×30 мм, 5 мкм/Подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN/Градиент: В от 20% до 50% в течение 12 мин/скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-[2-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-ил]амино]этил]-1H-бензимидазол-2-он (11,08 мг, 21,29 мкмоль, выход 8,16%, чистота 97,1%, соль 2HCl, 10,85 мг оставалось) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,51-9,27 (m, 2H), 9,15-8,90 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,92 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,19-4,97 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 4H), 1,67 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 433,1 [M+H]⁺.

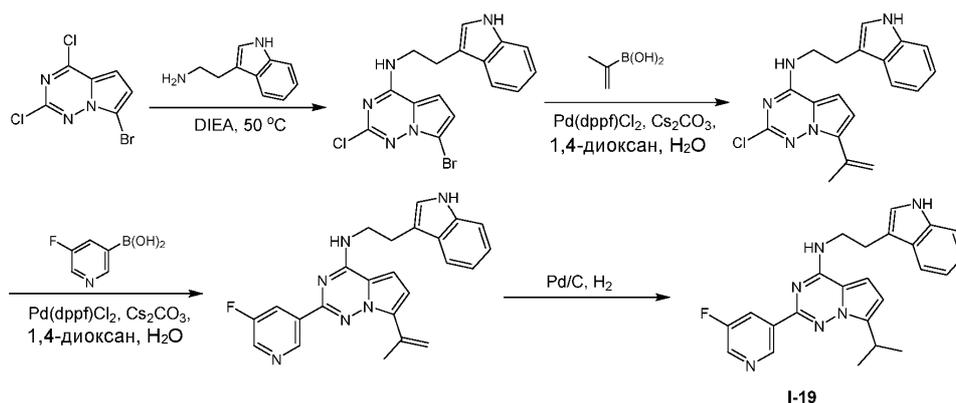
Пример 9.

Синтез I-19



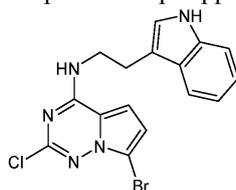
I-19

Схема синтеза:



1-19

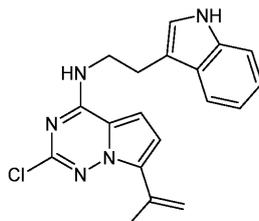
Стадия 1: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-7-бром-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



К раствору 7-бром-2,4-дихлор-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (100 мг, 374,66 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (242,10 мг, 1,87 ммоль, 326,29 мкл, 5,0 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (78,03 мг, 487,06 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 20~25% этилацетат/петролейный эфир при скорости потока 55 мл/мин), получая 7-бром-2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (140 мг, 354,78 мкмоль, выход 94,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,40 (ушир. s, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,99 (q, J=6,2 Гц, 2H), 3,17 (t, J=6,6 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 389,9, 392,0 [M+H]⁺.

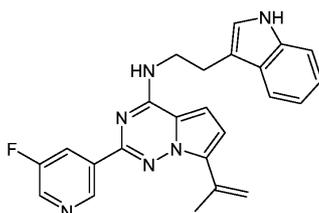
Стадия 2: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-хлор-7-(проп-1-ен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



К раствору 7-бром-2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (90 мг, 228,07 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (38,33 мг, 228,07 мкмоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (33,38 мг, 45,61 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (222,93 мг, 684,22 мкмоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали под воздействием микроволнового излучения при 80 °С в течение 30 мин. ЖХМС показала, что было найдено 67% желаемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли H₂O (15 мл), затем экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 10~13% этилацетат/петролейный эфир при скорости потока 50 мл/мин), получая 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропенил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (65 мг, 144,10 мкмоль, выход 63,2%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,08 (ушир. s, 1H), 7,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,58 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,36 (ушир. s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,50 (ушир. s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,16 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 352,0, 354,0 [M+H]⁺.

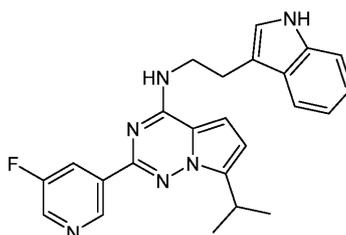
Стадия 3: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-7-(проп-1-ен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин



К раствору 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропенил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (65 мг, 144,10 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (30,46 мг, 216,15 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (15,82 мг, 21,62 мкмоль, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (140,85 мг, 432,31 мкмоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C при обработке микроволновым излучением в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что было обнаружено примерно 72% желаемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли H₂O (15 мл), затем экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1,5/1, R_f = 0,6), получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропенил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 76,61 мкмоль, выход 53,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,29 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,05 (ушир. s, 1H), 7,55 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,95 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,54 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,34-6,23 (m, 2H), 5,45 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,95 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,09 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 413,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-7-изопропилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (I-19)

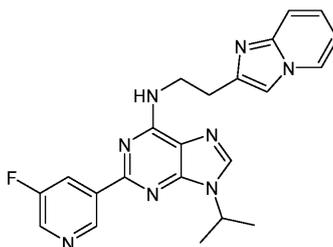


К раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропенил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (30 мг, 57,46 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли Pd/C (10%, 40 мг). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували посредством H₂, затем смесь перемешивали при H₂ (15 psi) при 20°C в течение 0,5 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-95%, 12 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-7-изопропил-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (6,75 мг, 12,89 мкмоль, выход 17,72%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества белого цвета.

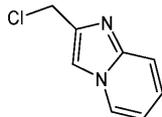
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,76 (ушир. s, 1H), 8,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,92 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,01 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (d, J=7,0, 14,1 Гц, 1H), 3,17 (t, J=6,8 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 415,1 [M+H]⁺.

Пример 10.

Синтез I-22



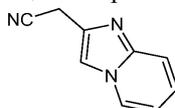
Стадия 1: 2-(хлорметил)имидазо[1,2-а]пиридин



К раствору пиридин-2-амин (5 г, 53,13 ммоль, 1 экв.) в DME (10 мл) добавляли 1,3-дихлорпропан-2-он (13,49 г, 106,25 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (50 мл), затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь концентрировали и остаток гидролизовали насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл). Реакционную смесь подвергали экстракции ДХМ (60 мл×3), объединяли, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(хлорметил)имидазо[1,2-а]пиридин (8,85 г, неочищенный), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,85 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 167,2, 169,5 [M+H]⁺.

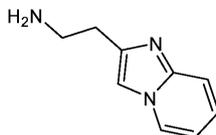
Стадия 2: 2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илацетонитрил



Смесь 2-(хлорметил)имидазо[1,2-а]пиридина (3 г, 18,01 ммоль, 1 экв.) и KCN (1,52 г, 23,41 ммоль, 1,3 экв.) в ДМСО (50 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. ЖК-МС показала, что оставалось 27% исходного вещества и было обнаружено 17% желаемого соединения. Реакционную смесь гасили водой (200 мл), затем экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,49), получая 2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илацетонитрил (200 мг, 890,75 мкмоль, выход 5,0%, чистота 70%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,59-8,49 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 4,12 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 158,1 [M+H]⁺.

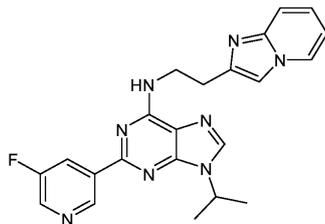
Стадия 3: 2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илэтанамин



К раствору 2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илацетонитрила (100 мг, 445,37 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли NH₃-Me₂S (10M, 445,37 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, когда ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь гасили MeOH при 10°C, затем перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илэтанамин (71,8 мг, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,82-8,61 (m, 1H), 8,21-8,06 (m, 1H), 8,02-7,61 (m, 2H), 7,52-7,21 (m, 1H), 3,61-3,38 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 162,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-(2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илэтил)-9-изопропил-пурин-6-амин (I-22)



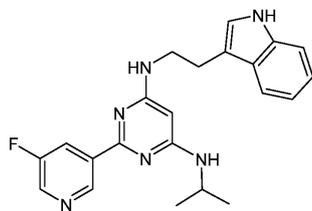
К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (50 мг, 164,55 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (106,33 мг, 822,73 мкмоль, 143,31 мкл, 5 экв.) и 2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илэтанамин (71,8 мг, 445,40 мкмоль, 2,71 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, кото-

рый очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Kinetex ХВ-С18 150 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 10%-38%, 12 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-(2-имидазо[1,2-а]пиридин-2-илэтил)-9-изопропил-пурин-6-амин (22,38 мг, 41,71 мкмоль, выход 25,4%, чистота 98%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,62 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,18-8,90 (m, 2H), 8,71 (d, J=6,2 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,76 (m, 2H), 7,43 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,43 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,75 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,1 [M+H]⁺.

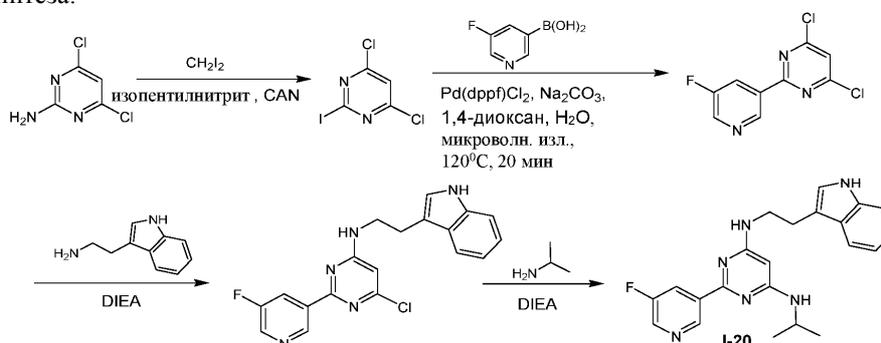
Пример 11.

Синтез I-20

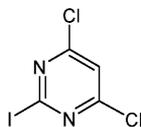


I-20

Схема синтеза:



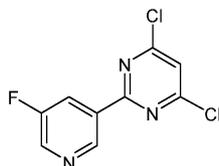
Стадия 1: 4,6-дихлор-2-иод-пиримидин



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (5 г, 30,49 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (40 мл) добавляли CH₂I₂ (8,98 г, 33,54 ммоль, 2,71 мл, 1,1 экв.) и изопентилнитрит (17,86 г, 152,45 ммоль, 20,53 мл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали Na₂SO₃ раствор (50 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,90), получая 4,6-дихлор-2-иод-пиримидин (6,32 г, 22,60 ммоль, выход 74,1%, чистота 98,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,79-7,76 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 274,7, 276,8 [M+H]⁺.

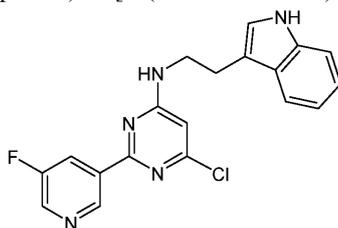
Стадия 2: 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин



4,6-Дихлор-2-иод-пиримидин (500 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (251,96 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.), Na₂CO₃ (568,55 мг, 5,36 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (130,84 мг, 178,81 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,2 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Герметизированную трубку нагревали при 80°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖХМС показала, что было обнаружено 53% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,80), получая 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин (165 мг, 676,08 мкмоль, выход 37,8%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,67 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,52-8,44 (m, 1H), 7,76 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 243,9, 245,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

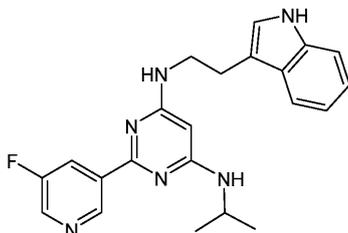
Стадия 3: 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин



К раствору 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидина (165 мг, 676,08 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (262,13 мг, 2,03 ммоль, 353,28 мкл, 3,0 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (108,32 мг, 676,08 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что было обнаружено 88% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали, получая 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (240 мг, неочищенный) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 9,31-9,23 (m, 1H), 8,86-8,20 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=7,8, 11,8$ Гц, 1H), 7,42-7,29 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 368,0, 369,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N6-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N4-изопропил-пиримидин-4,6-диамин (I-20)

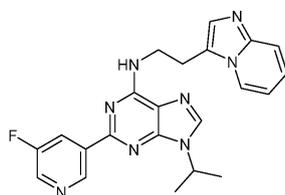


6-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (60 мг, 140,62 мкмоль, 1,0 экв.), пропан-2-амин (1,03 г, 17,46 ммоль, 1,5 мл, 124,16 экв.) и DIEA (90,87 мг, 703,10 мкмоль, 122,46 мкл, 5,0 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в *i*-PrOH (3 мл). Герметизированную трубку нагревали при 125°C в течение 6 ч при обработке микроволновым излучением. ЖХМС показала, что было обнаружено 66% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления *i*-PrOH. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150x25 ммx10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N6-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N4-изопропил-пиримидин-4,6-диамин (19,11 мг, 38,19 мкмоль, выход 27,16%, чистота 99,90%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17-6,98 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,13 (t, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,21 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 391,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

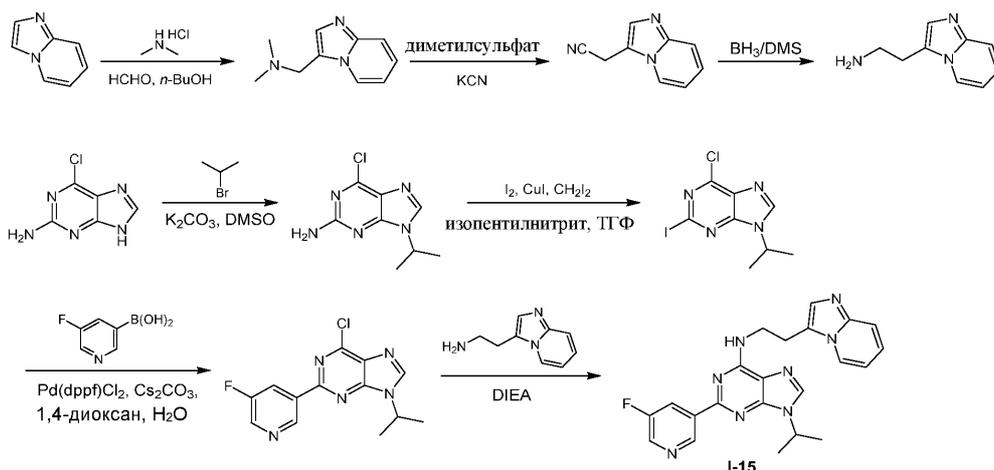
Пример 12.

Синтез I-15

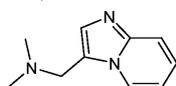


I-15

Схема синтеза:



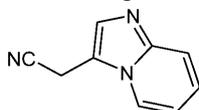
Стадия 1: 1-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-N,N-диметил-метанамин



Смесь имидазо[1,2-а]пиридина (500 мг, 4,23 ммоль, 1 экв.), N-метилметанамина (414,16 мг, 5,08 ммоль, 1,2 экв., HCl), и HCHO (412,16 мг, 5,08 ммоль, 378,13 мкл, 37% в воде, 1,2 экв.) в $n\text{-BuOH}$ (5 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 1-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-N,N-диметил-метанамин (742 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,85 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,64 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 176,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

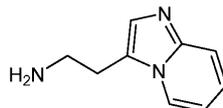
Стадия 2: 2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илацетонитрил



К раствору 1-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-N,N-диметил-метанамина (742,00 мг, 4,23 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) по каплям добавляли диметилсульфат (534,10 мг, 4,23 ммоль, 401,58 мкл, 1 экв.). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 30 минут. Растворитель удаляли и остаток растворяли в H_2O (5 мл). К смеси добавляли KCN (303,30 мг, 4,66 ммоль, 1,1 экв.) и смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. ЖК-МС показала, что оставалось 27% исходной смеси и было обнаружено 33% желаемого соединения. Реакционную смесь гасили путем добавления NaHCO_3 (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,48$), получая 2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илацетонитрил (900 мг, выход 50,4%, чистота 87,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,39 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 (ddd, $J=1,1, 6,7, 9,0$ Гц, 1H), 7,06 (dt, $J=0,9, 6,8$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 158,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

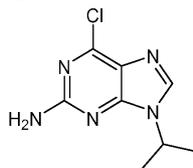
Стадия 3: 2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтанамин



К раствору 2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илацетонитрила (80 мг, 421,70 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 М, 421,70 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь медленно гасили путем добавления MeOH (20 мл) и HCl/MeOH (4 М, 0,1 мл), затем перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтанамин (68 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,48-8,43 (m, 1H), 7,89-7,65 (m, 1H), 7,69-7,44 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 162,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

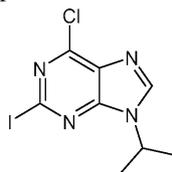
Стадия 4: 6-хлор-9-изопропил-пурин-2-амин



К раствору 6-хлор-9Н-пурин-2-амина (27 г, 159,22 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (220 мл) добавляли K_2CO_3 (66,02 г, 477,67 ммоль, 3 экв.) и 2-бромпропан (97,92 г, 796,12 ммоль, 74,75 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 88 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (1000 мл), затем экстрагировали EtOAc (500 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл \times 2), соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток в виде твердого вещества желтого цвета, к остатку добавляли ПЭ/ EtOAc (5/1, 500 мл), затем перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и остаток на фильтре ополаскивали с помощью ПЭ (30 мл \times 2). Твердое вещество собирали и сушили под вакуумом, получая неочищенный 6-хлор-9-изопропил-пурин-2-амин (28 г, 130,97 ммоль, выход 82,2%, чистота 99%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,84 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,74-4,64 (m, 1H), 1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 212,0, 214,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

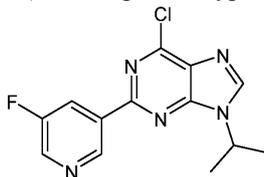
Стадия 5: 6-хлор-2-иод-9-изопропил-пурин



К смеси 6-хлор-9-изопропил-пурин-2-амина (10 г, 46,78 ммоль, 1 экв.), I_2 (11,87 г, 46,78 ммоль, 1 экв.), CuI (8,91 г, 46,78 ммоль, 1 экв.) и CH_2I_2 (125,28 г, 467,75 ммоль, 37,73 мл, 10 экв.) в ТГФ (400 мл) добавляли изопентилнитрит (16,44 г, 140,33 ммоль, 18,89 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь фильтровали через целит и остаток на фильтре ополаскивали с помощью EtOAc (100 мл \times 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc (300 мл), промывали Na_2SO_3 (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,58), получая 6-хлор-2-иод-9-изопропил-пурин (12,5 г, 31,39 ммоль, выход 67,1%, чистота 81%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,09 (s, 1H), 4,98-4,82 (m, 1H), 1,63 (d, $J=7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 322,8, 324,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

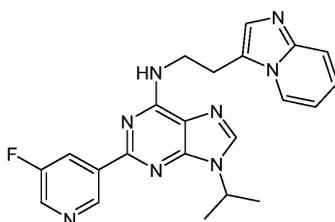
Стадия 6: 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин



6-Хлор-2-иод-9-изопропил-пурин (3 г, 8,28 ммоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (1,17 г, 8,28 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (302,86 мг, 413,91 мкмоль, 0,05 экв.) и Cs_2CO_3 (2,70 г, 8,28 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) и H_2O (10 мл) дегазировали и затем нагревали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь вливали в H_2O (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (80 мл \times 3). Органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, R_f = 0,58), получая 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин (1,71 г, 5,63 ммоль, выход 68,0%, чистота 96%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,54 (s, 1H), 8,58 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,48 (td, $J=2,1, 9,5$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 5,10-4,93 (m, 1H), 1,73 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 292,0, 294,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-(2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтил)-9-изопропил-пурин-6-амин (I-15)

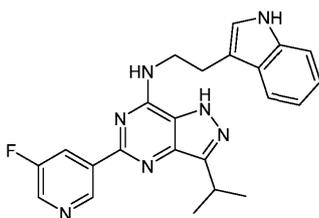


К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (50 мг, 164,55 мкмоль, 1 экв.), и 2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтанамин (68 мг, 421,83 мкмоль, 2,56 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (106,33 мг, 822,73 мкмоль, 143,31 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС ($m/z = M/2+H$). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Kinetex ХВ-С18 150 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 7%-37%, 12 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-(2-имидазо[1,2-а]пиридин-3-илэтил)-9-изопропил-пурин-6-амин (34,09 мг, 63,53 мкмоль, выход 38,6%, чистота 98%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,50 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,03-8,88 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,54 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,21-5,07 (m, 1H), 4,32 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,58 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1,74 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 416,9 [M+H]⁺.

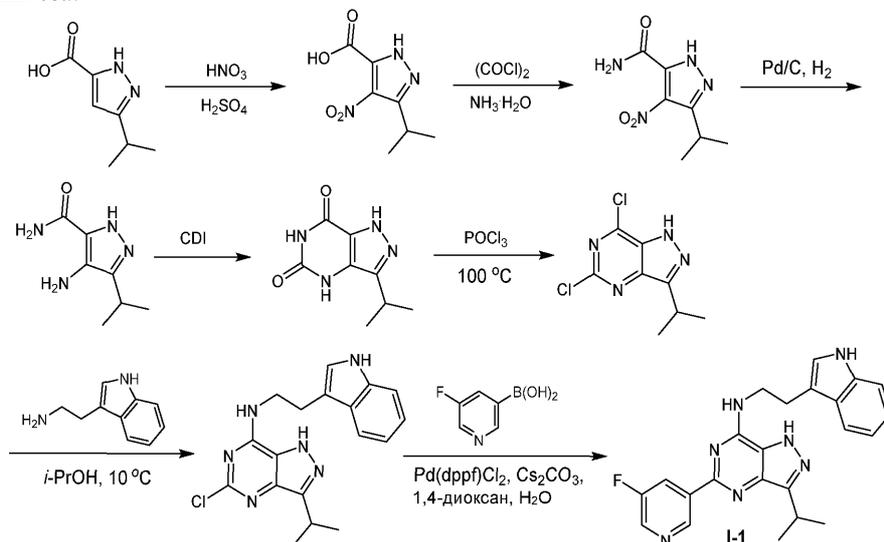
Пример 13.

Синтез I-1

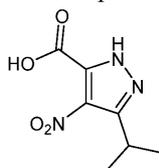


I-1

Схема синтеза:



Стадия 1: 3-изопропил-4-нитро-1H-пирозол-5-карбоновая кислота

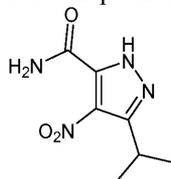


В ледяную баню и перемешиваемый раствор дымящей HNO₃ (700,00 мг, 11,11 ммоль, 0,5 мл, 1,71 экв.) и дымящей H₂SO₄ (1,88 г, 18,76 ммоль, 1,02 мл, чистота 98%, 2,89 экв.) порциями добавляли 3-изопропил-1H-пирозол-5-карбоновую кислоту (1 г, 6,49 ммоль, 1 экв.) при 0°C в течение 5 мин. После

добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч затем при 100°C в течение 6 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Смесь вливали в ледяную воду (30 г), белый осадок фильтровали и сушили, получая 3-изопропил-4-нитро-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (700 мг, 3,20 ммоль, выход 49,36%, чистота 91,1%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,56 (spt, J=7,0 Гц, 1H), 1,35 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 200,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-изопропил-4-нитро-1Н-пиразол-5-карбоксамид

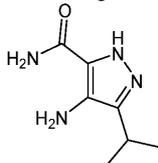


К раствору 3-изопропил-4-нитро-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (700 мг, 3,20 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) и ДМФА (0,1 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (1,22 г, 9,61 ммоль, 840,83 мкл, 3 экв.) в течение 5 мин. После добавления смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч затем полученную смесь концентрировали. Остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли NH₃·H₂O (9,75 г, 77,90 ммоль, 10,71 мл, чистота 28%, 24,33 экв.). После добавления смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 3-изопропил-4-нитро-1Н-пиразол-5-карбоксамид (0,6 г, 2,91 ммоль, выход 90,96%, чистота 96,2%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,68-3,60 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 199,1 [M+H]⁺.

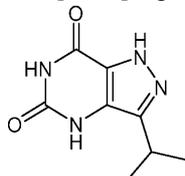
Стадия 3: 4-амино-3-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамид



К смеси 3-изопропил-4-нитро-1Н-пиразол-5-карбоксамид (600 мг, 2,91 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,1 г) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували посредством H₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi) при 15°C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/1, R_f = 0,1) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 4-амино-3-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамид (500 мг, 2,68 ммоль, выход 91,86%, чистота 90%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,02 (spt, J=7,0 Гц, 1H), 1,27 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 169,1 [M+H]⁺.

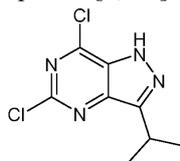
Стадия 4: 3-изопропил-1,4-дигидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-дион



К раствору 4-амино-3-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксамид (500 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли CDI (477,20 мг, 2,94 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали, получая 3-изопропил-1,4-дигидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-дион (550 мг, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,22-3,13 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 195,1 [M+H]⁺.

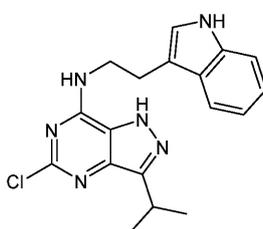
Стадия 5: 5,7-дихлор-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин



Раствор 3-изопропил-1,4-дигидропиразоло[4,3-d]пиримидин-5,7-диона (500 мг, 2,57 ммоль, 1 экв.) в POCl_3 (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), доводили pH до 8 и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 4 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 0-30% этилацетат/петролейный эфир при скорости потока 15 мл/мин), получая 5,7-дихлор-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин (110 мг, 442,22 мкмоль, выход 17,18%, чистота 92,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 10,39 (ушир. s, 1H), 3,51 (spt, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 231,3, 233,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

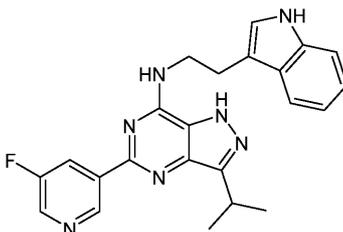
Стадия 6: 5-хлор-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин



К раствору 5,7-дихлор-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидина (110 мг, 442,22 мкмоль, 1 экв.), 2-(1Н-индол-3-ил)этанамин (85,02 мг, 530,67 мкмоль, 1,2 экв.) в $i\text{-PrOH}$ (5 мл) добавляли DIEA (171,46 мг, 1,33 ммоль, 231,08 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 8°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-хлор-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (160 мг, 392,29 мкмоль, выход 88,71%, чистота 87%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,67 (ушир. s, 1H), 7,35 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 3,94 (q, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,43 (ушир. s, 1H), 3,17 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,39 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 355,2, 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (I-1)



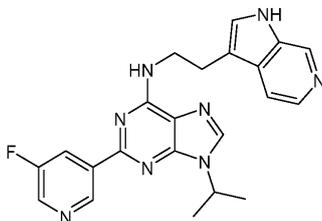
К смеси 5-хлор-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (80 мг, 196,15 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (33,17 мг, 235,38 мкмоль, 1,2 экв.), Cs_2CO_3 (159,77 мг, 490,37 мкмоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7,18 мг, 9,81 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в N_2 при 120°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что было обнаружено 82,5% продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли ДХМ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин (66,84 мг, 123,15 мкмоль, выход 62,78%, чистота 96,7%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,93 (s, 1H), 8,74 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,55 (d,

$J=7,9$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 4,18 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,57 (d, $J=7,0$, 13,9 Гц, 1H), 3,21 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,44 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 415,9 $[M+H]^+$.

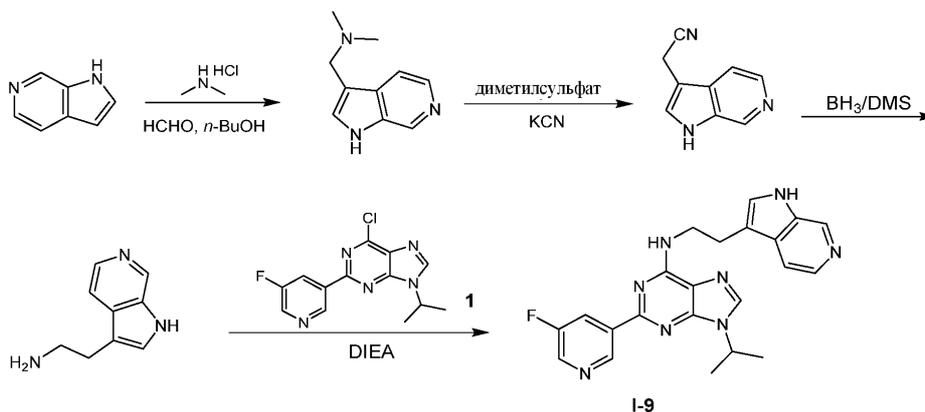
Пример 14.

Синтез I-9

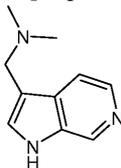


I-9

Схема синтеза:



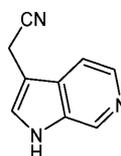
Стадия 1: N,N-диметил-1-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)метанамин



К раствору 1H-пирроло[2,3-с]пиридина (900 мг, 7,62 ммоль, 1 экв.) в *n*-BuOH (15 мл) добавляли HCHO (680,06 мг, 8,38 ммоль, 623,91 мкл, 37% в воде, 1,1 экв.) и N-метилметанамина гидрохлорид (695,78 мг, 8,53 ммоль, 1,12 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,06$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая N,N-диметил-1-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)метанамин (1,85 г, неочищенный) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,83 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,87 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 176,2 $[M+H]^+$.

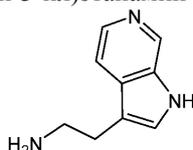
Стадия 2: 2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)ацетонитрил



К раствору N,N-диметил-1-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)метанамина (2,75 г, 8,55 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли диметилсульфат (1,08 г, 8,55 ммоль, 810,81 мкл, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. ТГФ удаляли и остаток растворяли в воде (15 мл). К смеси добавляли KCN (612,44 мг, 9,40 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (45 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)ацетонитрил (417,0 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,13 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,01 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 158,1 $[M+H]^+$.

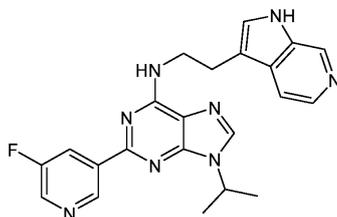
Стадия 3: 2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)этанамин



К раствору 2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)ацетонитрила (417,0 мг, 2,65 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли $\text{NH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 М, 2,65 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик. MeOH (50 мл) по каплям добавляли в реакционную смесь и её перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)этанамин (423,9 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,71-8,59 (m, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 3,09-2,92 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 162,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (I-9)

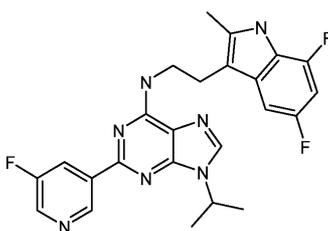


К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (49,35 мг, 148,88 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (57,72 мг, 446,64 мкмоль, 77,79 мкл, 3,0 экв.) и 2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)этанамин (72,00 мг, 446,64 мкмоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. ЖХМС показала, что было обнаружено 71% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления *i*-PrOH. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150x25 ммx10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (11,84 мг, 21,76 мкмоль, выход 14,62%, чистота 96,66%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,54 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,05-8,98 (m, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 8,21-8,16 (m, 2H), 5,15 (td, $J=6,7, 13,6$ Гц, 1H), 4,21 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,39 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,74 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

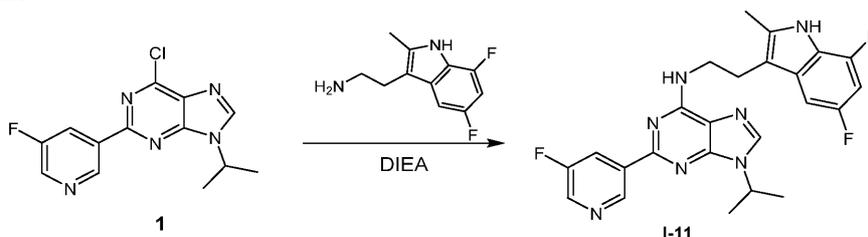
Пример 15.

Синтез I-11

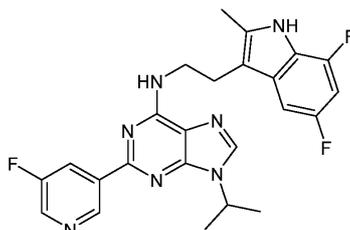


I-11

Схема синтеза:



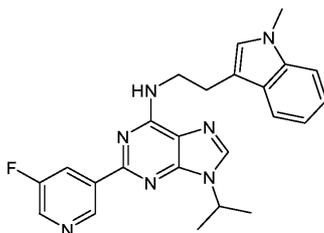
Стадия 1: N-(2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил)этил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-9-изопропил-9H-пурин-6-амин (I-11)



К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (50 мг, 150,83 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (2 мл) добавляли DIEA (97,47 мг, 754,17 мкмоль, 131,36 мкл, 5 экв.) и 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (45,29 мг, 150,83 мкмоль, 1 экв., щавелевая кислота). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что было обнаружено 65% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая N-(2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил)этил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-9-изопропил-9H-пурин-6-амин (53,81 мг, выход 36,8%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

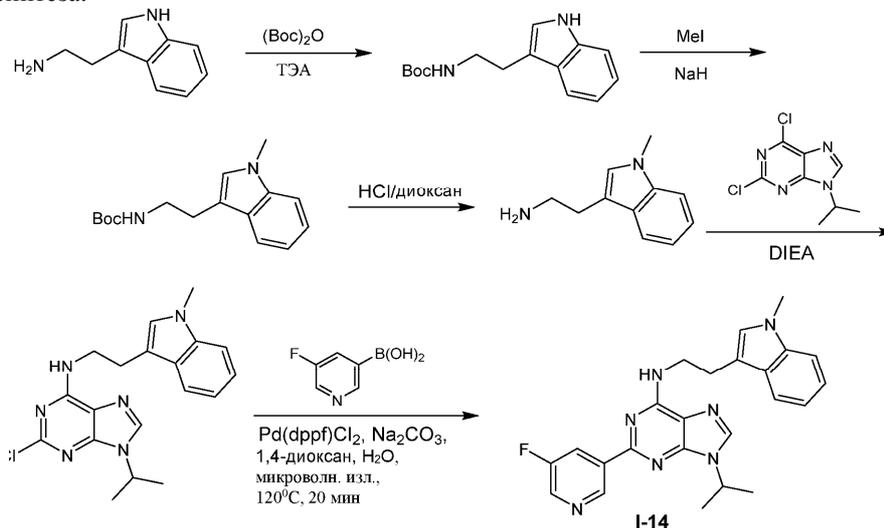
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,49 (t, J=10,2 Гц, 1H), 5,11-4,99 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,08 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,70 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 466,0 [M+H]⁺.

Пример 16.
Синтез I-14

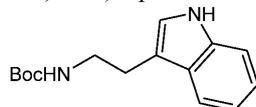


I-14

Схема синтеза:



Стадия 1: трет-бутил (2-(1H-индол-3-ил)этил)карбамат

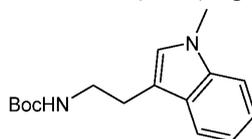


К раствору 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (2,8 г, 17,48 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (30 мл) добавляли ТЭА (5,31 г, 52,44 ммоль, 7,30 мл, 3 экв.) и (Boc)₂O (4,58 г, 20,98 ммоль, 4,82 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. H₂O (20 мл) добавляли, и смесь подвергали экстракции ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20

мл×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 2/1, R_f = 0,45), получая трет-бутил (2-(1H-индол-3-ил)этил)карбамат (3,55 г, 13,50 ммоль, выход 77,2%, чистота 99%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,13 (ушир. s, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,59 (ушир. s, 1H), 3,47 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,96 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 283,0 [M+Na]⁺.

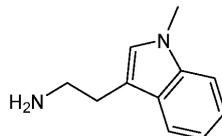
Стадия 2: трет-бутил (2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)карбамат



К раствору трет-бутил N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]карбамата (1,5 г, 5,70 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли NaN (456,30 мг, 11,41 ммоль, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0°C в течение 5 мин. После добавления смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 мин, затем по каплям добавляли MeI (809,67 мг, 5,70 ммоль, 355,12 мкл, 1,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,49) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось два новых пятна. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) при 10°C затем экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЭА = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЭА = 3/1, R_f = 0,49), получая трет-бутил N-[2-(1-метилиндол-3-ил)этил]карбамат (900 мг, выход 50,4%, чистота 87,6%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,74-7,57 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 1H), 4,99 (ушир. s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,32 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,82 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 219,0 [M-t-Bu+H]⁺.

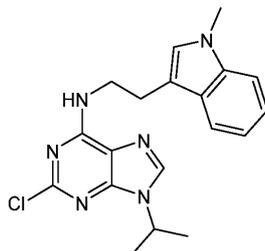
Стадия 3: 2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этанамин



К раствору трет-бутил N-[2-(1-метилиндол-3-ил)этил]карбамата (700 мг, 2,24 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли HCl/MeOH (4 M, 5 мл, 8,95 экв.). Смесь перемешивали при 10°C в течение 4 ч. ТСХ (EtOAc, R_f = 0,0) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 2-(1-метилиндол-3-ил)этанамин (500 мг, неочищенный, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 175,1 [M+H]⁺.

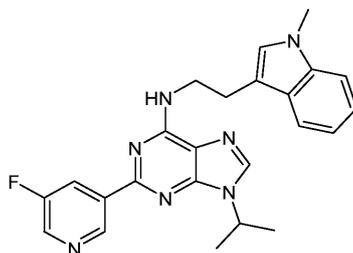
Стадия 4: 2-хлор-9-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)-9H-пурин-6-амин



К раствору 2,6-дихлор-9-изопропил-пурина (200 мг, 827,24 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (855,30 мг, 6,62 ммоль, 1,15 мл, 8 экв.) и 2-(1-метилиндол-3-ил)этанамин (306,70 мг, 992,69 мкмоль, 1,2 экв., 2HCl). Смесь перемешивали при 50°C в течение 14 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления i-PrOH (10 мл) и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/2, R_f = 0,62), получая 2-хлор-9-изопропил-N-[2-(1-метилиндол-3-ил)этил]пурин-6-амин (250 мг, выход 81,9%, чистота 100%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,48-8,19 (m, 2H), 7,73 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-6,94 (m, 3H), 4,70-4,58 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 5H), 3,06-2,91 (m, 2H), 1,50 (d, J=6,5 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 369,1, 371,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 2-(5-фторпиридин-3-ил)-9-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этил)-9H-пурин-6-амин (I-14)



2-Хлор-9-изопропил-N-[2-(1-метилиндол-3-ил)этил]пурин-6-амин (100 мг, 271,10 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (95,50 мг, 677,76 мкмоль, 2,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (19,84 мг, 27,11 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (264,99 мг, 813,31 мкмоль, 3,0 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (0,6 мл). Герметизированную трубку нагревали при 120°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), фильтровали через SiO₂. Остаток на фильтре промывали с помощью EtOAc (10 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(1-метилиндол-3-ил)этил]пурин-6-амин (53,81 мг, выход 36,8%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,36 (s, 1H), 9,11 (ушир. s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 5,09 (td, J=6,8, 13,6 Гц, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,20 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,72 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 430,2 [M+H]⁺.

Пример 17.
Синтез I-7

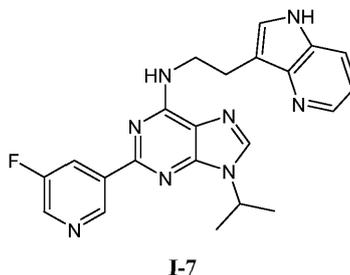
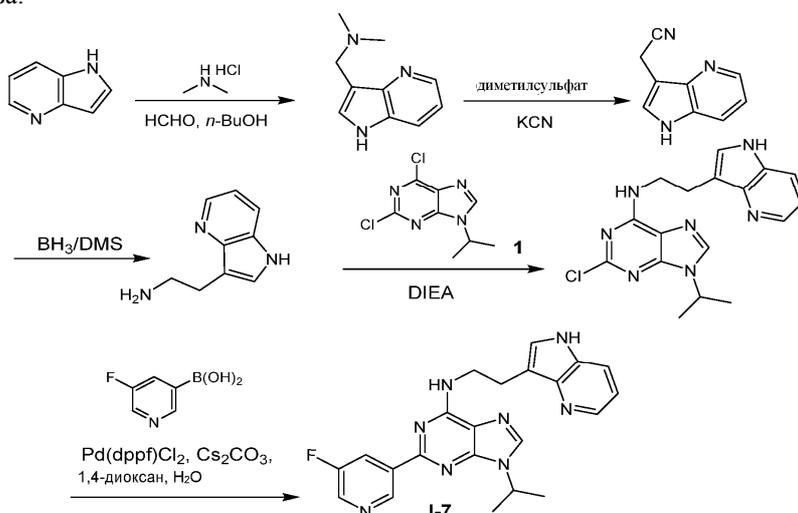
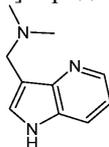


Схема синтеза:



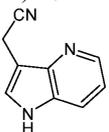
Стадия 1: N,N-диметил-1-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метанамин



К раствору 1H-пирроло[3,2-b]пиридина (500 мг, 4,23 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (5 мл) добавляли HCHO (377,65 мг, 4,65 ммоль, 346,47 мкл, 37% в воде, 1,1 экв.) и N-метилметанамин (379,43 мг, 4,65 ммоль, 1,1 экв., соль HCl). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая N,N-диметил-1-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метанамин (559,7 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,32 (dd, J=1,1, 4,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,16 (dd, J=4,8, 8,3 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,28 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 176,1 [M+H]⁺.

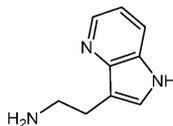
Стадия 2: 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетонитрил



К раствору N,N-диметил-1-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)метанамина (200,00 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,5 мл) по каплям добавляли диметилсульфат (143,96 мг, 1,14 ммоль, 108,24 мкл, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток растворяли в воде (1,2 мл). К смеси добавляли KCN (81,76 мг, 1,26 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетонитрил (131,7 мг, 662,72 мкмоль, выход 58,1%, чистота 79,1%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,37-8,29 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 4,01 (d, J=0,9 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 158,1 [M+H]⁺.

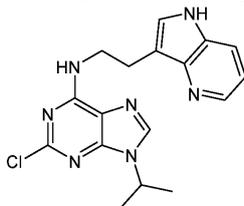
Стадия 3: 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанамин



К раствору 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетонитрила (131,70 мг, 662,72 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли NH₃-Me₂S (1 мл, 10 М в Me₂S). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик. По каплям добавляли MeOH (30 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанамин (50,00 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,30 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (dd, J=4,6, 8,2 Гц, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,03 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 162,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-хлор-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин

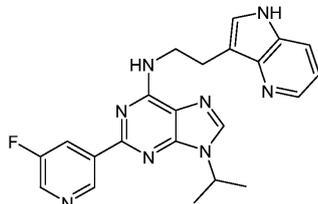


К раствору 2,6-дихлор-9-изопропил-пурина (76,49 мг, 320,46 мкмоль, 1,2 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (172,57 мг, 1,34 ммоль, 232,57 мкл, 5,0 экв.) и 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанамин (50,00 мг, 267,05 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено 55% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,65), получая 2-хлор-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-

ил)этил]пурин-6-амин (25,00 мг, 70,26 мкмоль, выход 26,3%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,30 (dd, $J=1,3, 4,8$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=1,1, 8,2$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (dd, $J=4,8, 8,3$ Гц, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,20 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,56 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 356,1, 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (I-7)

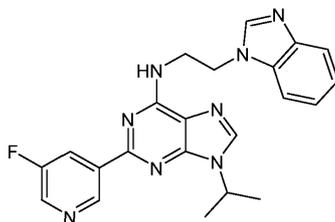


2-хлор-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (25,00 мг, 70,26 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (24,75 мг, 175,65 мкмоль, 2,5 экв.), Cs_2CO_3 (68,68 мг, 210,78 мкмоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,14 мг, 7,03 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл). Герметизированную трубку нагревали при 120°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено 60% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl , колонка: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм \times 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 5%-35%, 12 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (8,83 мг, 16,14 мкмоль, выход 23,0%, чистота 96,1%, соль 3HCl) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,06 (td, $J=6,8, 13,6$ Гц, 1H), 4,22 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,38 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,70 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

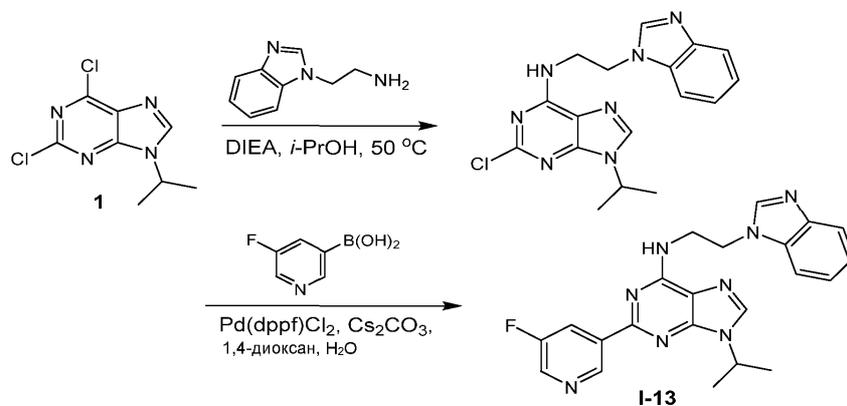
Пример 18.

Синтез I-13

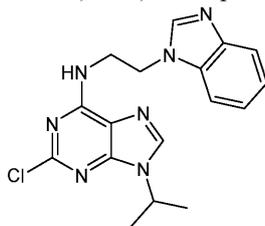


I-13

Схема синтеза:



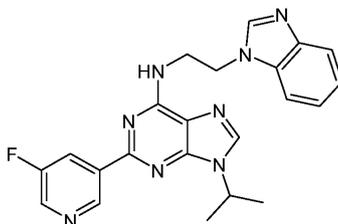
Стадия 1: N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)-2-хлор-9-изопропил-9H-пурин-6-амин



К раствору 2,6-дихлор-9-изопропил-пурина (200 мг, 827,24 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (8 мл) добавляли DIEA (106,91 мг, 827,24 мкмоль, 144,09 мкл, 1 экв.) и 2-(бензимидазол-1-ил)этанамин (160,02 мг, 992,69 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления *i*-PrOH, получая остаток, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,33$), получая N-[2-(бензимидазол-1-ил)этил]-2-хлор-9-изопропил-пурин-6-амин (275 мг, выход 93,4%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,98-7,71 (m, 2H), 7,54 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,38-7,18 (m, 2H), 6,77 (ушир. s, 1H), 4,86-4,67 (m, 1H), 4,53 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,02 (ушир. s, 2H), 1,69-1,46 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 356,1, 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: N-(2-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-9-изопропил-9H-пурин-6-амин (I-13)

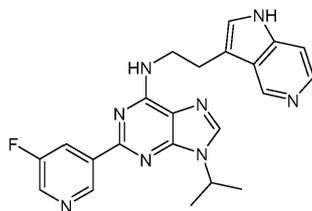


N-[2-(бензимидазол-1-ил)этил]-2-хлор-9-изопропил-пурин-6-амин (120 мг, 337,24 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (95,04 мг, 674,49 мкмоль, 2 экв.), Cs_2CO_3 (329,64 мг, 1,01 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12,34 мг, 16,86 мкмоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) дегазировали и повторно наполняли N_2 . Смесь нагревали до 80°C в течение 12 ч. ЖК-МС показала 58% желаемого соединения. Реакционную смесь вливали в H_2O (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Органическую фазу объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин), получая N-[2-(бензимидазол-1-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-амин (31,40 мг, выход 22,4%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,08 (ушир. s, 1H), 8,43 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15-7,95 (m, 2H), 7,67 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,17-7,00 (m, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,62 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,20 (ушир. s, 2H), 1,63 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

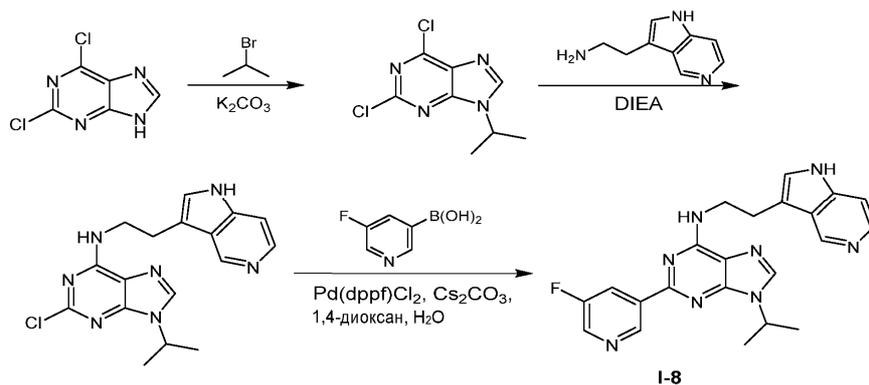
Пример 19.

Синтез I-8

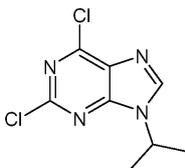


I-8

Схема синтеза:



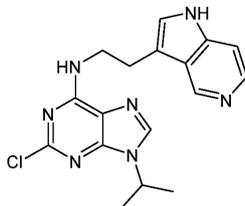
Стадия 1: 2,6-дихлор-9-изопропил-пурин



К раствору 2,6-дихлор-9H-пурина (20 г, 105,82 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (160 мл) добавляли K_2CO_3 (73,13 г, 529,09 ммоль, 5 экв.) и 2-бромпропан (65,07 г, 529,09 ммоль, 49,67 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,45$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ЕтОАс (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 5/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,45$), получая 2,6-дихлор-9-изопропил-пурин (3,52 г, 14,75 ммоль, выход 13,9%, чистота 96,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

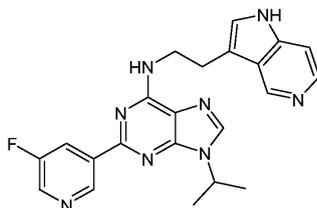
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 1,65 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 231,0, 232,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-хлор-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин



К раствору 2,6-дихлор-9-изопропил-пурина (148,07 мг, 620,33 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (400,86 мг, 3,10 ммоль, 540,24 мкл, 5,0 экв.) и 2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)этанамин (100 мг, 620,33 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено 33% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/МеОН = 100/1 до 5/1, ТСХ: ДХМ/МеОН = 10/1, $R_f = 0,68$), получая 2-хлор-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (74,5 мг, выход 33,8%, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета; ЭР-ЖХМС m/z 356,0, 357,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (I-8)



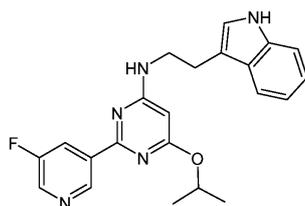
2-хлор-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (74,5 мг, 104,69 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (36,88 мг, 261,72 мкмоль, 2,5 экв.), Cs_2CO_3 (102,33 мг, 314,06 мкмоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (7,66 мг, 10,47 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в трубку с

микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,6 мл). Герметизированную трубку нагревали при 120°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, было обнаружено 56% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl, колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)этил]пурин-6-амин (22,19 мг, 42,20 мкмоль, выход 40,3%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,53 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 9,00-8,94 (m, 2H), 8,28 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,14 (d, J=6,7, 13,5 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,41 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,74 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2[M+H]⁺.

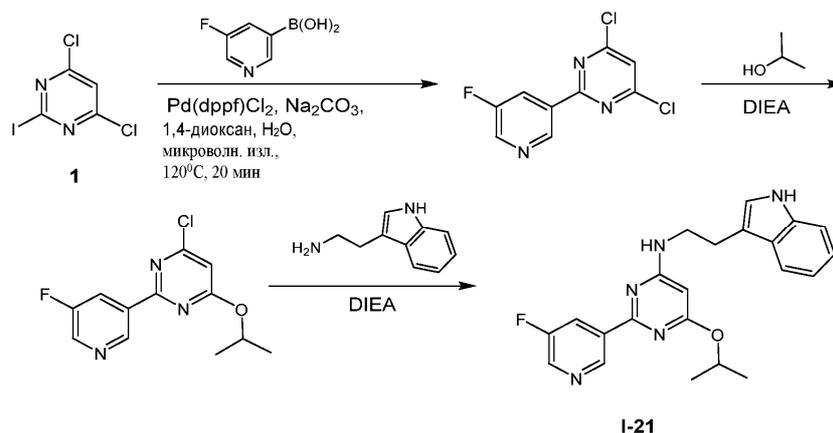
Пример 20.

Синтез I-21

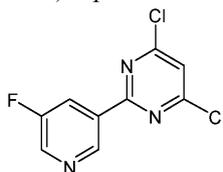


I-21

Схема синтеза:



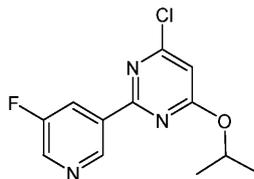
Стадия 1: 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин



4,6-Дихлор-2-иод-пиримидин (1 г, 3,58 ммоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (503,91 мг, 3,58 ммоль, 1 экв.), Na₂CO₃ (1,14 г, 10,73 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (261,67 мг, 357,62 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4 диоксане (14 мл) и воде (2,4 мл). Герметизированную трубку нагревали при 80°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ЖХМС показала, что было обнаружено 58% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровал] через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,80), получая 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин] (275 мг, 1,13 ммоль, выход 37,8%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,34 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,66 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,51-8,4 (m, 1H), 7,75 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 243,9, 245,9 [M+H]⁺.

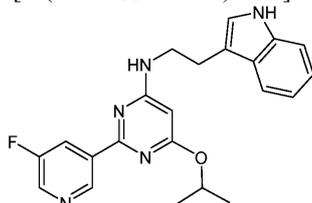
Стадия 2: 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин



К раствору *i*-PrOH (14,78 мг, 245,85 мкмоль, 18,82 мкл, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли NaN (11,80 мг, 295,02 мкмоль, 60% в минеральном масле, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В указанный выше раствор добавляли 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин (60 мг, 245,85 мкмоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. ЖХМС показала, что было обнаружено 83% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин (50 мг, 167,92 мкмоль, выход 68,3%, чистота 89,9%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,39-9,28 (m, 1H), 8,68-8,58 (m, 1H), 8,50-8,39 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 268,0, 270,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-4-амин (I-21)

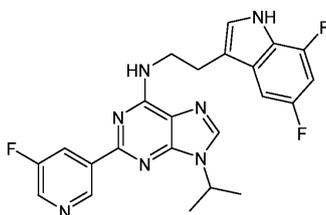


К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидина (50 мг, 167,92 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (4 мл) добавляли DIEA (65,11 мг, 503,76 мкмоль, 87,74 мкл, 3,0 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (134,52 мг, 839,60 мкмоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. ЖХМС показала оставались исходные вещества и желаемое соединение отсутствовало. Реакционную смесь добавляли в трубку с микроволновым излучением и нагревали при 125°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено 28% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 55%-85%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-4-амин (26,35 мг, 52,45 мкмоль, выход 31,2%, чистота 99,7%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,13-6,95 (m, 3H), 5,69 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,09 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,40-1,33 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,1 [M+H]⁺.

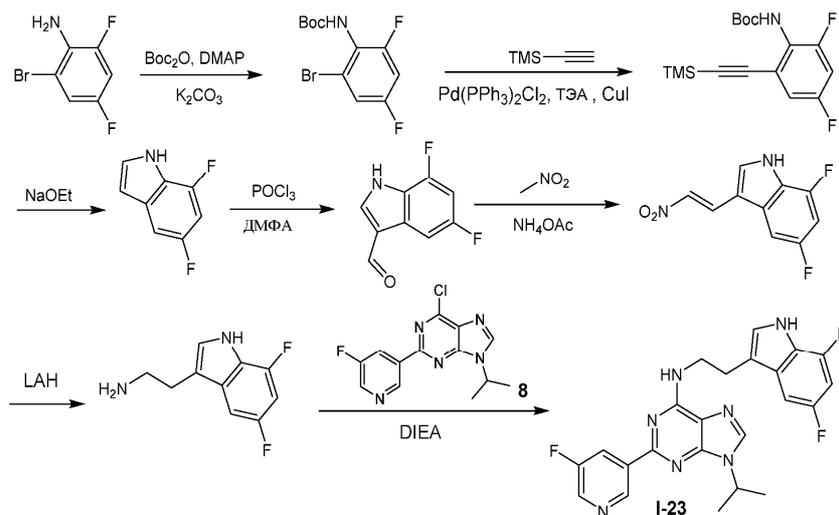
Пример 21.

Синтез I-23

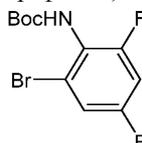


I-23

Схема синтеза:



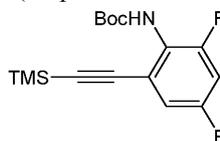
Стадия 1: трет-бутил N-(2-бром-4,6-дифтор-фенил)карбамат



Смесь 2-бром-4,6-дифтор-анилина (5 г, 24,04 ммоль, 1 экв.), Boc_2O (15,74 г, 72,11 ммоль, 16,57 мл, 3 экв.), DMAP (293,67 мг, 2,40 ммоль, 0,1 экв.) в ТГФ (50 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено промежуточное соединение di-BOC. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли K_2CO_3 (9,97 г, 72,11 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. ЖК-МС показала, что промежуточное соединение было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли воду (100 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, к остатку добавляли n-гептан (100 мл), затем перемешивали в течение 1 ч при 15°C . Суспензию фильтровали, остаток на фильтре ополаскивали с помощью n-гептана (30 мл \times 2), сушили под вакуумом, получая трет-бутил N-(2-бром-4,6-дифтор-фенил)карбамат (4,15 г, 13,47 ммоль, выход 56,0%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,18 (td, $J=2,3, 7,7$ Гц, 1H), 6,89 (dt, $J=2,8, 8,9$ Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 1,51 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 251,9, 253,9 [M-t-Bu+H] $^+$.

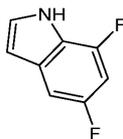
Стадия 2: трет-бутил N-[2,4-дифтор-6-(2-триметилсилилэтинил)фенил]карбамат



Смесь трет-бутил N-(2-бром-4,6-дифтор-фенил)карбамата (4 г, 12,98 ммоль, 1 экв.), этинил(триметил)силана (2,55 г, 25,96 ммоль, 3,60 мл, 2,0 экв.), ТЭА (3,94 г, 38,95 ммоль, 5,42 мл, 3,0 экв.), CuI (247,24 мг, 1,30 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (455,60 мг, 649,10 мкмоль, 0,05 экв.) в ДМФА (80 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (300 мл), экстрагировали EtOAc (200 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 20/1, R_f = 0,31), получая трет-бутил N-[2,4-дифтор-6-(2-триметилсилилэтинил)фенил]карбамат (2,05 г, 5,04 ммоль, выход 38,8%, чистота 80%) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,00-6,94 (m, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 1,51 (s, 9H), 0,27 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 270,0 [M-t-Bu+H] $^+$.

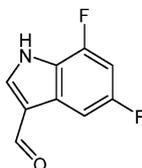
Стадия 3: 5,7-дифтор-1H-индол



К EtOH (100 мл) медленно добавляли Na (791,23 мг, 34,42 ммоль, 8 экв.). После перемешивания в течение 1 ч при 15°C, к указанному выше раствору добавляли трет-бутил N-[2,4-дифтор-6-(2-триметилсилилэтинил)фенил]карбамат (1,75 г, 4,30 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. к остатку добавляли воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 20/1, R_f = 0,17), получая 5,7-дифтор-1H-индол (410 мг, 1,87 ммоль, выход 43,5%, чистота 70%) в виде черного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,09 (dd, J=2,1, 9,2 Гц, 1H), 6,73 (ddd, J=2,2, 9,4, 11,1 Гц, 1H), 6,59-6,51 (m, 1H); ЭР-ЖХМС: правильной массы не было найдено.

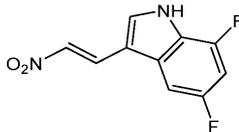
Стадия 4: 5,7-дифтор-1H-индол-3-карбальдегид



К раствору ДМФА (10 мл) добавляли POCl₃ (350,46 мг, 2,29 ммоль, 212,40 мкл, 2,0 экв.) по каплям при -20°C в течение периода времени 10 мин в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 1 ч, к указанному выше раствору добавляли 5,7-дифтор-1H-индол (250 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл), при этом температуру поддерживали ниже -20°C. Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 1 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь гасили путем добавления NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40), получая 5,7-дифтор-1H-индол-3-карбальдегид (200 мг, 993,71 мкмоль, выход 86,9%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ ppm 11,74 (s, 1H), 10,06 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (dd, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,03 (ddd, J=2,3, 9,5, 11,3 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 182,1 [M+H]⁺.

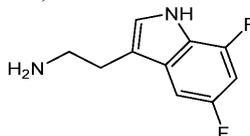
Стадия 5: 5,7-дифтор-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол



К раствору 5,7-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида (200 мг, 993,71 мкмоль, 1 экв.) в нитропэтане (8 мл) добавляли NH₄OAc (229,79 мг, 2,98 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен желаемый МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления нитрометана. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5,7-дифтор-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол (160 мг, 599,56 мкмоль, выход 60,3%, чистота 84%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,23 (d, J=13,6 Гц, 1H), 7,74-7,58 (m, 2H), 7,26-7,11 (m, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 225,0 [M+H]⁺.

Стадия 6: 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин

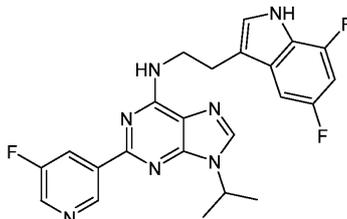


К раствору 5,7-дифтор-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индола (50 мг, 187,36 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли ЛАН (1 М, 936,82 мкл, 5 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при

80°C в течение 2 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (50 мл), гасили добавлением воды (0,05 мл), затем последовательно 10% NaOH (0,05 мл) и водой (0,15 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин (36 мг, неочищенный) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,18 (s, 1H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 197,2 [M+H]⁺.

Стадия 7: N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-амин (I-23)

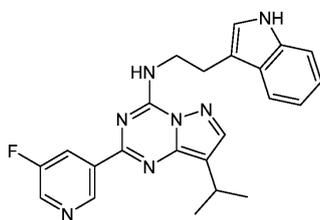


К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (50 мг, 164,55 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (106,33 мг, 822,73 мкмоль, 143,30 мкл, 5 экв.) и 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин (35,51 мг, 181,00 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что оставалось 21% исходного вещества и было обнаружено 66% желаемого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления i-PrOH, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-амин (20,82 мг, 36,75 мкмоль, выход 22,3%, чистота 99%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,67-6,58 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,17 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,73 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 452,2 [M+H]⁺.

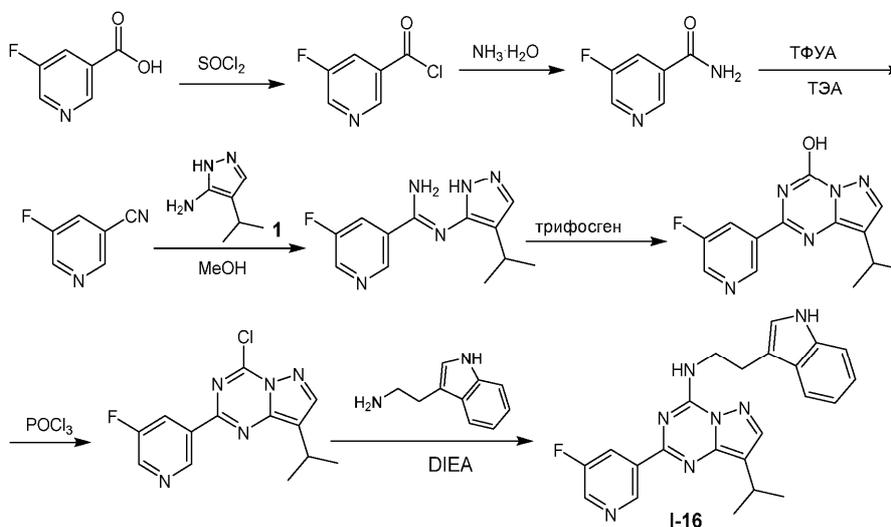
Пример 22.

Синтез I-16

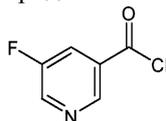


I-16

Схема синтеза:

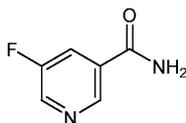


Стадия 1: 5-фторпиридин-3-карбонил хлорид



К раствору 5-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (7 г, 49,61 ммоль, 1 экв.) в SOCl_2 (57,40 г, 482,47 ммоль, 35,00 мл, 9,73 экв.) добавляли ДМФА (0,1 мл) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/1, $R_f = 0,75$, добавляли MeOH) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали, получая 5-фторпиридин-3-карбонилхлорид (7 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

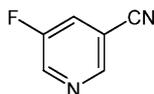
Стадия 2: 5-фторпиридин-3-карбоксамид



К раствору $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (31,85 г, 254,47 ммоль, 35,00 мл, чистота 28%, 5,80 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор 5-фторпиридин-3-карбонилхлорида (7 г, 43,87 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и был обнаружен один основной пик с желаемой МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-фторпиридин-3-карбоксамид (6 г, 42,39 ммоль, выход 96,6%, чистота 99,0%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,87 (s, 1H), 8,62 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 141,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

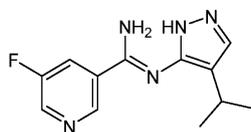
Стадия 3: 5-фторпиридин-3-карбонитрил



К смеси 5-фторпиридин-3-карбоксамид (6 г, 42,39 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (6,43 г, 63,59 ммоль, 8,85 мл, 1,5 экв.) в ДХМ (60 мл) по каплям добавляли ТФУА (13,36 г, 63,59 ммоль, 8,85 мл, 1,5 экв.) при 15°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЭА = 1/1, $R_f = 0,89$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 24 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 0~20% этилацетат/петролейный эфир при скорости потока 30 мл/мин), получая 5-фторпиридин-3-карбонитрил (4,7 г, 36,57 ммоль, выход 86,3%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,82-8,71 (m, 2H), 8,14-8,06 (m, 1H); ЭР-ЖХМС: правильной массы не было найдено.

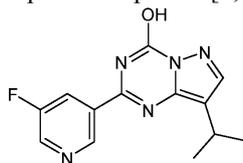
Стадия 4: 5-фтор-N-(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидин



Смесь 5-фторпиридин-3-карбонитрила (1,02 г, 7,91 ммоль, 1 экв.) и 4-изопропил-1H-пиразол-5-амина (880,27 мг, 6,33 ммоль, 0,8 экв.) в ксилоле (20 мл) перемешивали в течение 30 мин при 70°C . Затем к вышеуказанной смеси одной порцией добавляли AlMe_3 (2 М, 4,75 мл, 1,2 экв.) при 70°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. ЖК-МС показала, что было обнаружено 16% желаемого МС. Смесь гасили посредством MeOH (20 мл), концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 0~10% MeOH/ДХМ при скорости потока 30 мл/мин), получая 5-фтор-N-(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидин (600 мг, 1,94 ммоль, выход 24,5%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,54 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,06 (m, 1H), 1,25 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 248,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

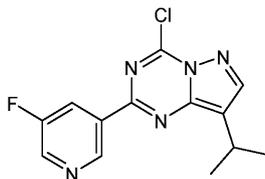
Стадия 5: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



К смеси 5-фтор-N-(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидина (100 мг, 323,53 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли трифосген (33,60 мг, 113,24 мкмоль, 0,35 экв.) и затем смесь перемешивали в течение 15 ч при 80°C. ЖК-МС показала, что было обнаружено 57,5% желаемого МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (88 мг, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,90-8,85 (m, 2H), 8,18 (d, J=2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,04 (d, J=6,9, 13,7 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 274,3 [M+H]⁺.

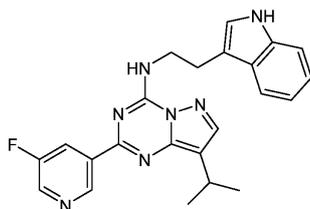
Стадия 6: 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



Смесь 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (88 мг, 322,03 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (8,1 г, 52,83 ммоль, 4,91 мл, 164,04 экв.) перемешивали в течение 2 ч при 100°C. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, затем разбавляли ДХМ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 0~15% этилацетат/петролейный эфир при скорости потока 30 мл/мин), получая 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (15 мг, 49,78 мкмоль, выход 15,5%, чистота 96,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,60 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J=9,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 3,35 (d, J=6,7, 13,9 Гц, 1H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 292,0, 294,0 [M+H]⁺.

Стадия 7: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-16)



Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (15 мг, 49,78 мкмоль, 1 экв.), DIEA (19,30 мг, 149,33 мкмоль, 26,01 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (9,57 мг, 59,73 мкмоль, 1,2 экв.) в i-PrOH (3 мл) перемешивали в течение 3 ч при 50°C. ЖК-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 мм×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 17 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (6,17 мг, 11,70 мкмоль, выход 23,5%, чистота 99,5%, 3HCl) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,81 (ушир. s, 1H), 8,56 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 3H), 4,04 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,17 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 416,2 [M+H]⁺.

Пример 23.
Синтез I-24

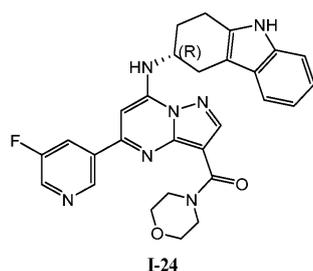
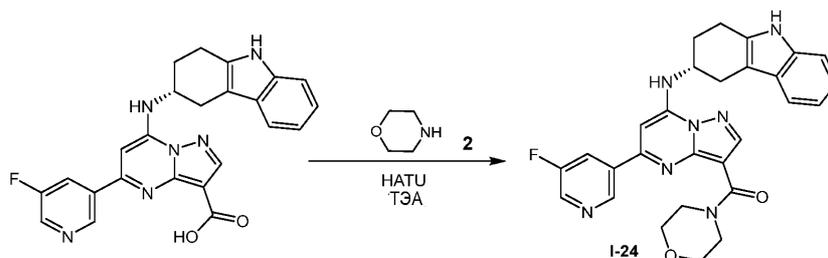
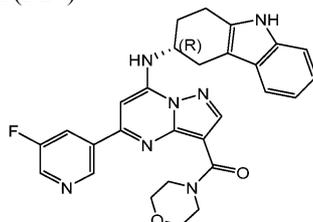


Схема синтеза:



Стадия 1: [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]морфолино-метанон (I-24)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 55,60 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли HATU (31,71 мг, 83,40 мкмоль, 1,5 экв.), TBAI (11,25 мг, 111,20 мкмоль, 15,48 мкл, 2 экв.) и морфолин (9,69 мг, 111,20 мкмоль, 9,79 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]морфолино-метанон (8,45 мг, 13,61 мкмоль, выход 24,4%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,55-8,48 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,54 (ушир. s, 1H), 3,80 (s, 8H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,36 (ушир. s, 1H), 2,28 (d, J=6,2 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 512,3 [M+H]⁺.

Пример 24.
Синтез I-25

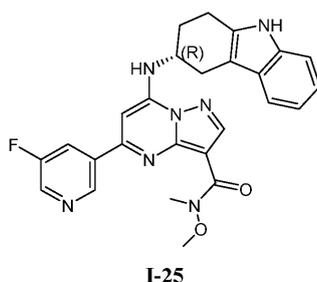
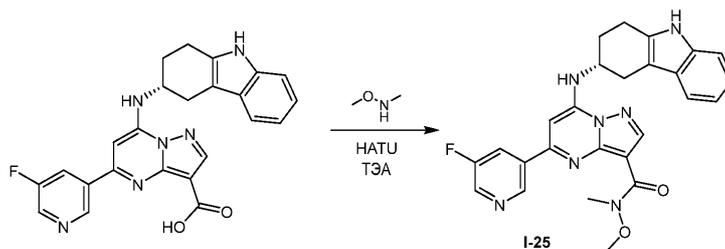
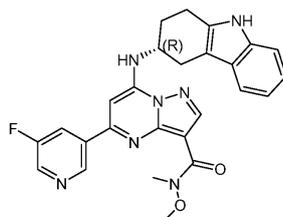


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-метокси-N-метил-7-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (I-25)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 63,06 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли HATU (35,97 мг, 94,59 мкмоль, 1,5 экв.), T3A (12,76 мг, 126,12 мкмоль, 17,55 мкл, 2 экв.) и N-метоксиметанамин (12,30 мг, 126,12 мкмоль, 2 экв., HCl). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (30 мл). Смесь подвергли экстракции EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-метокси-N-метил-7-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (15,98 мг, 26,86 мкмоль, выход 42,6%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,82 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,05 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 4,69 (ушир. s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,18-2,95 (m, 4H), 2,37 (dd, J=5,6, 10,2 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 486,2 [M+H]⁺.

Пример 25.

Синтез I-26

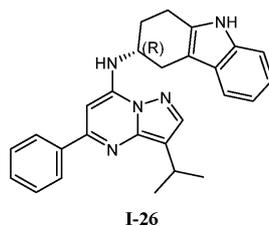
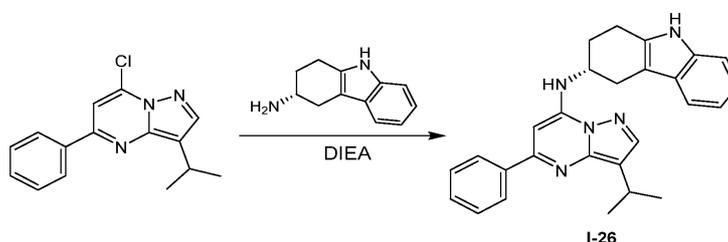
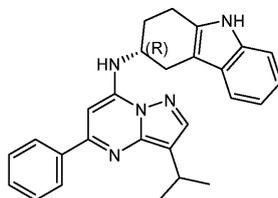


Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-(3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-26)

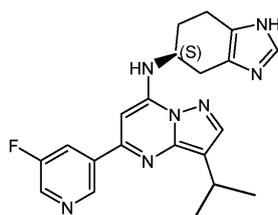


Смесь 7-хлор-3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 218,15 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (44,69 мг, 239,96 мкмоль, 1,1 экв.), DIEA (84,58 мг, 654,44 мкмоль, 113,99 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-(3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (45,09 мг, 91,19 мкмоль, выход 41,8%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,68-7,50 (m, 3H), 7,39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,16-2,90 (m, 3H), 2,53-2,07 (m, 2H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 422,2 [M+H]⁺.

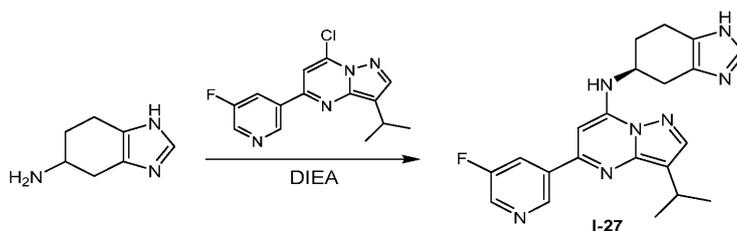
Пример 26.

Синтез I-27a

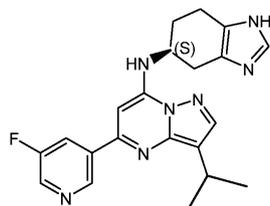


I-27a

Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(5S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазол-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-27)



Смесь 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазол-5-амина (62 мг, 451,95 мкмоль, 1 экв.), 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (145,99 мг, 451,95 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (175,24 мг, 1,36 ммоль, 236,17 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 20/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,10). Желаемую фракцию сушили при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток отделяли посредством препаративной SFC (колонка: AD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 35%-35%, мин), получая пик 1 (R_t = 5,226) и пик 2 (R_t = 5,531). Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(5S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазол-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (25,12 мг, 50,16 мкмоль, выход 11,1%, чистота 100,0%, 3HCl) (R_t = 5,226, [α]_D^{25,5} = -18,573 (0,105 г / 100 мл в MeOH, ee% = 97,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,72 (ушир. s, 1H), 3,45-3,31 (m, 2H), 3,07-2,87 (m, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,2 [M+H]⁺.

Пример 27.
Синтез I-28a

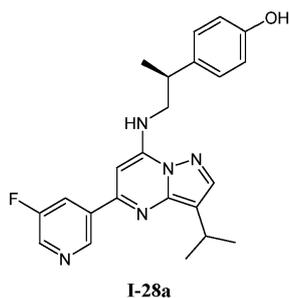
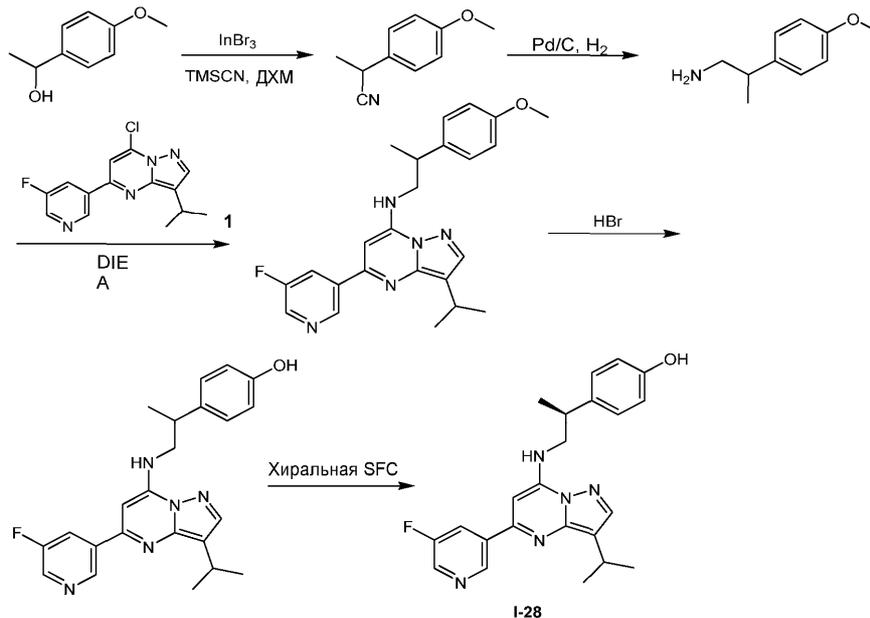
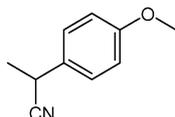


Схема синтеза:



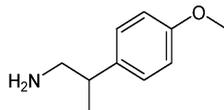
Стадия 1: 2-(4-метоксифенил)пропаннитрил



К перемешиваемому раствору 1-(4-метоксифенил)этанола (2 г, 13,14 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли раствор ТМССН (2,61 г, 26,28 ммоль, 3,29 мл, 2 экв.) и триброминдигана (465,90 мг, 1,31 ммоль, 0,1 экв.) в ДХМ (10 мл) в течение 30 мин. Затем полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 15 мин. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,55$) показала, что желаемое соединение было обнаружено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,55$), получая 2-(4-метоксифенил)пропаннитрил (1 г, 5,58 ммоль, выход 42,5%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,27 (s, 2H), 6,97-6,86 (m, 2H), 3,91-3,79 (m, 4H), 1,63 (d, $J=7,3$ Гц, 3H).

Стадия 2: 2-(4-метоксифенил)пропан-1-амин

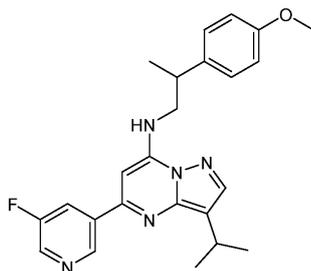


К раствору 2-(4-метоксифенил)пропаннитрила (800 мг, 4,47 ммоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли Raney-Ni (0,5 г). Смесь дегазировали и продували посредством H_2 три раза и смесь перемешивали при 30°C в течение 5 ч в атмосфере H_2 . ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,10$) показала, что реагент 1 был почти израсходован и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 10/1 до 5/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,60$), получая 2-(4-метоксифенил)пропан-1-амин (710 мг, 3,87 ммоль, выход 86,6%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,88-2,69

(m, 3H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 166,1 [M+H]⁺.

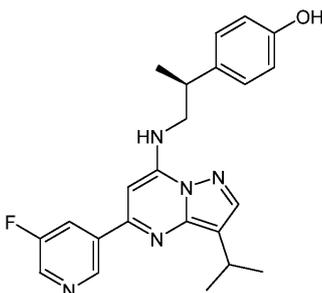
Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[2-(4-метоксифенил)пропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (250 мг, 773,93 мкмоль, 1,0 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (300,07 мг, 2,32 ммоль, 404,41 мкл, 3,0 экв.) и 2-(4-метоксифенил)пропан-1-амин (200 мг, 1,09 ммоль, 1,41 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,75), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[2-(4-метоксифенил)пропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (300 мг, 715,15 мкмоль, выход 92,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,02 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,38 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 420,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: 4-[(1S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-метил-этил]фенол (I-28)

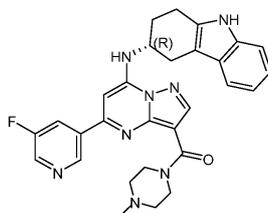


5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[2-(4-метоксифенил)пропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (290,00 мг, 691,31 мкмоль, 1 экв.) добавляли в HBr (25 мл, 60% в воде). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50). Соединения разделяли посредством SFC (условия: колонка: OJ (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; V%: 25%-25%, мин). Раствор после разделения концентрировали, получая неочищенные продукты, которые очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 45%-75%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 4-[(1S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-метил-этил]фенол (26,29 мг, 54,96 мкмоль, выход 7,9%, чистота 100,0%, соль 2HCl (R_t = 4,768 мин, ee% = 100,0 и [α]_D²⁵ = +81,522 (MeOH, c = 0,104 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,81-8,79 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (td, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,62-6,56 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 1,41 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,36 (dd, J=2,5, 6,9 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 406,2 [M+H]⁺.

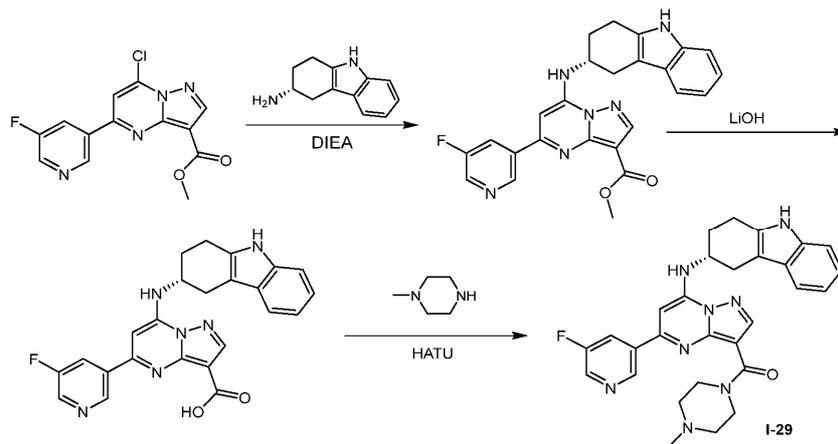
Пример 28.

Синтез I-29

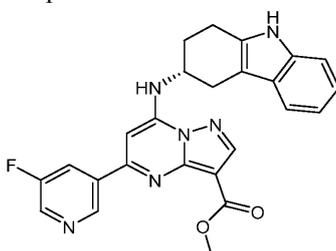


I-29

Схема синтеза:



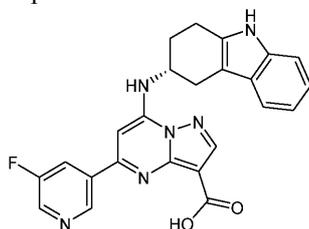
Стадия 1: метил 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат



К раствору метил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (300 мг, 929,31 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (20 мл) добавляли DIEA (360,32 мг, 2,79 ммоль, 485,61 мкл, 3 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (190,39 мг, 1,02 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6), получая продукт метил 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (270 мг, 561,92 мкмоль, выход 60,4%, чистота 95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37-8,25 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,22-7,06 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,36 (ушир. s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,41 (dd, J=4,5, 15,3 Гц, 1H), 3,07-2,88 (m, 3H), 2,42-2,27 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 457,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат

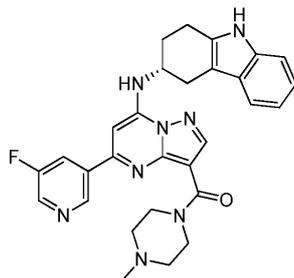


К раствору метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (220 мг, 457,86 мкмоль, 1 экв.) в H₂O (4 мл), MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (275,60 мг, 6,57 ммоль, 14,34 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Остаток растворяли в воде (30 мл), pH довели до 6 с помощью 1 н. HCl, затем экстрагировали EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток концентрировали при пониженном давлении, получая метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 315,29 мкмоль, выход 68,8%, чистота 93,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,25 (s, 1H), 8,59-8,50 (m, 2H), 8,49-8,40 (m, 1H), 7,38 (d, J=7,8 Гц,

1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06-6,87 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,15-3,02 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 2H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 443,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пирозоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (I-29)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пирозоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 105,10 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли НАТУ (59,94 мг, 157,65 мкмоль, 1,5 экв.) и ТЭА (21,27 мг, 210,20 мкмоль, 2 экв.) и 1-метилпиперазин (15,79 мг, 157,65 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (20 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 10%-40%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пирозоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (24,27 мг, 36,20 мкмоль, выход 34,4%, чистота 100%, 4HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1H), 9,01-8,88 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,79-4,51 (m, 3H), 3,60 (d, J=11,9 Гц, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 5H), 2,43-2,21 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 525,3 [M+H]⁺.

Пример 29.

Синтез I-30

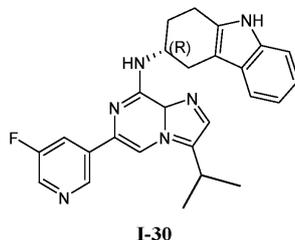
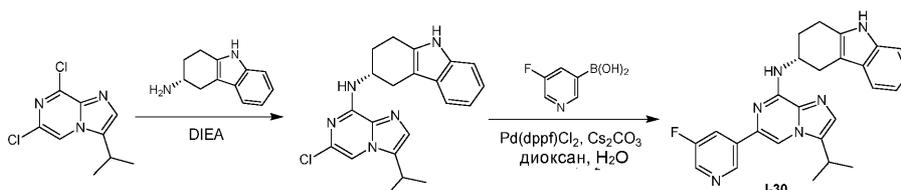
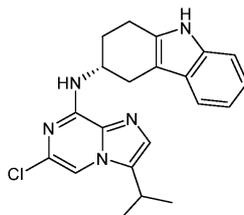


Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-(6-хлор-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пиперазин-8-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин

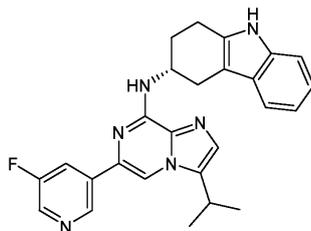


К раствору 6,8-дихлор-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пиперазина (45 мг, 195,57 мкмоль, 1 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (38,25 мг, 205,35 мкмоль, 1,05 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (75,83 мг, 586,72 мкмоль, 102,20 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. ЖК-МС показала, что осталось 55% исходного вещества и было обнаружено 5% желаемого соединения. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что осталось 34% исходного вещества и было обнаружено 30% желаемого соединения. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. ЖК-МС показа-

ла, что осталось 21% исходного вещества и было обнаружено 53% желаемого соединения. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,45$), получая указанный продукт (3R)-N-(6-хлор-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (60 мг, 157,94 мкмоль, выход 80,8%, чистота 100,0%) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,28 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,81 (ушир. s, 1H), 3,29 (dd, $J=5,4, 16,0$ Гц, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,81 (dd, $J=6,9, 15,1$ Гц, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,37 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 380,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (3R)-N-[6-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-30)



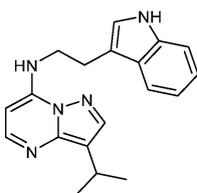
К раствору (3R)-N-(6-хлор-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (60 мг, 157,94 мкмоль, 1 экв.) и (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (44,51 мг, 315,89 мкмоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,56 мг, 15,79 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (154,38 мг, 473,83 мкмоль, 3,0 экв.). Герметизированную трубку продували посредством N_2 в течение 3 мин и нагревали при 110°C в течение 0,5 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который дважды очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; $V\%$: 40%-70%, 10 мин; колонка:

Gemini 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)- ACN]; $V\%$: 50%-80%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая соединение (3R)-N-[6-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пирозин-8-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (26,85 мг, 60,59 мкмоль, выход 38,4%, чистота 99,4%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,38 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,25 (td, $J=2,2, 10,2$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,34 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,93 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,83 (dd, $J=7,2, 15,1$ Гц, 1H), 2,35 (dt, $J=2,5, 6,4$ Гц, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,38 (dd, $J=2,3, 6,7$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

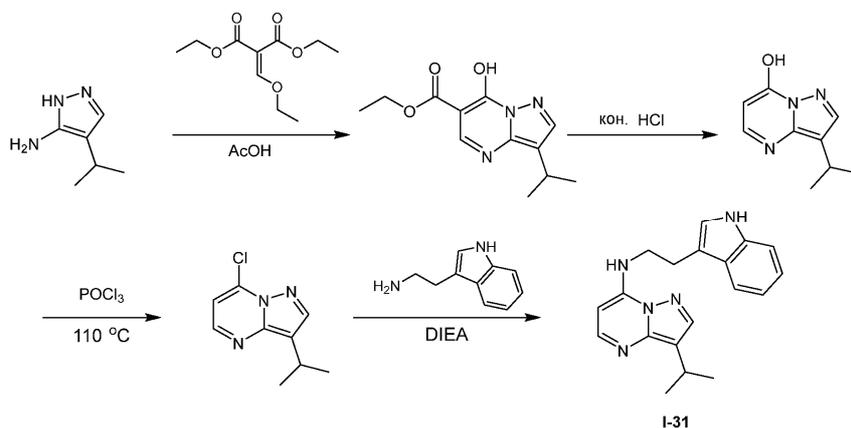
Пример 30.

Синтез I-31



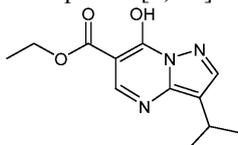
I-31

Схема синтеза:



I-31

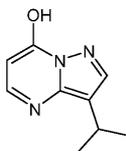
Стадия 1: этил 7-гидрокси-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат



Смесь диэтил 2-(этоксиметил)пропандиоата (621,89 мг, 2,88 ммоль, 581,21 мкл, 1 экв.), 4-изопропил-1Н-пиразол-5-амин (400 мг, 2,88 ммоль, 1 экв.) в AcOH (3 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и фильтровали. Твердое вещество промывали этанолом и петролейным эфиром и сушили при пониженном давлении, получая этил 7-гидрокси-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат (700 мг, 2,65 ммоль, выход 92,3%, чистота 94,5%) в виде твердого вещества белого цвета которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,11 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 250,2 [M+H]⁺.

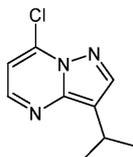
Стадия 2: 3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



К раствору этил 7-гидрокси-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата (300 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) в H₂O (3 мл) добавляли соляную кислоту (6,12 г, 61,27 ммоль, 6 мл, 36,5%, 50,90 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (200 мг, 902,92 мкмоль, выход 75,0%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,98 (d, J=7,3 Гц, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 178,1 [M+H]⁺.

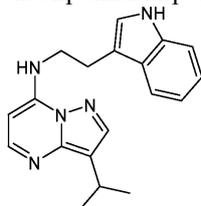
Стадия 3: 7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (100 мг, 564,33 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (88,6 г, 577,83 ммоль, 53,70 мл, 1023,93 экв.) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли льдом, затем к вышеуказанному раствору добавляли твердый NaHCO₃ до pH 8. Реакционную смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (100 мг, 511,12 мкмоль, выход 90,6%) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,34 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,93 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 196,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-31)



Смесь 7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (75,20 мг, 384,36 мкмоль, 1 экв.), 2-(1Н-индол-3-ил)этанамин (73,90 мг, 461,24 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (496,76 мг, 3,84 ммоль, 669,49 мкл, 10 экв.) в i-PrOH (2 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 55°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Synergi Max-RP C12 100×30 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (22,81 мг, 54,77 мкмоль,

выход 14,3%, чистота 94,2%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CD) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,98 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,78 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,95 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,93 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,21 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,10 (m, 1H), 1,32 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 320,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31.

Синтез I-32a

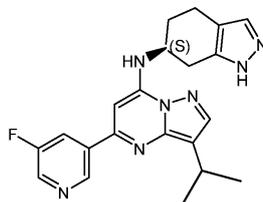
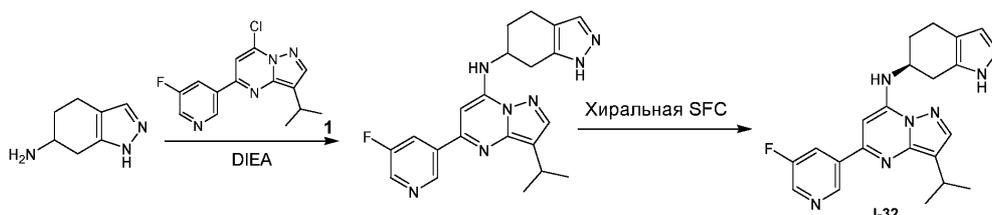
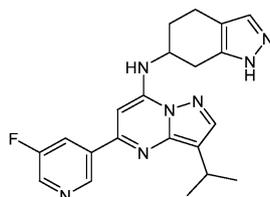


Схема синтеза:



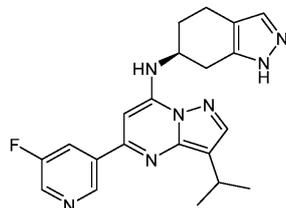
Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



Раствор 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-амина (40 мг, 291,58 мкмоль, 1 экв.), 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (84,77 мг, 291,58 мкмоль, 1 экв.), DIEA (376,85 мг, 2,92 ммоль, 507,89 мкл, 10 экв.) в *i*-PrOH (4 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc=100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,5$), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (90 мг, 218,42 мкмоль, выход 74,9%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,16 (t, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,37 (td, $J=2,2, 9,9$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,48-3,31 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,31-1,97 (m, 2H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 492,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(6S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-32)



5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (130 мг, 327,45 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством SFC (колонка: OD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: 45%-45%, мин), получая пик 1 ($T_R = 1,465$ мин) и пик 2 ($T_R = 1,687$ мин). Реакционную смесь (пик 1) концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(6S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (39,42 мг, 76,66 мкмоль, выход 23,4%, чистота 97,4%, 3HCl) (ЕЕ = 99,3%, $T_R = 1,465$ мин), $[\alpha]_D^{26} = -27,146$, $C = 0,106$ г /100 мл, MeOH) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,85 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,50 (dd, $J=5,3, 16,5$ Гц, 1H), 3,39 (m, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,19-3,11 (m,

1H), 2,93 (dd, J=4,4, 7,9 Гц, 2H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,2 [M+H]⁺.

Пример 32.

Синтез I-33

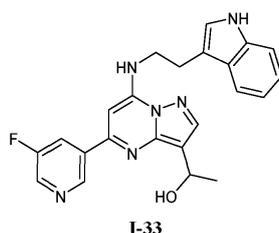
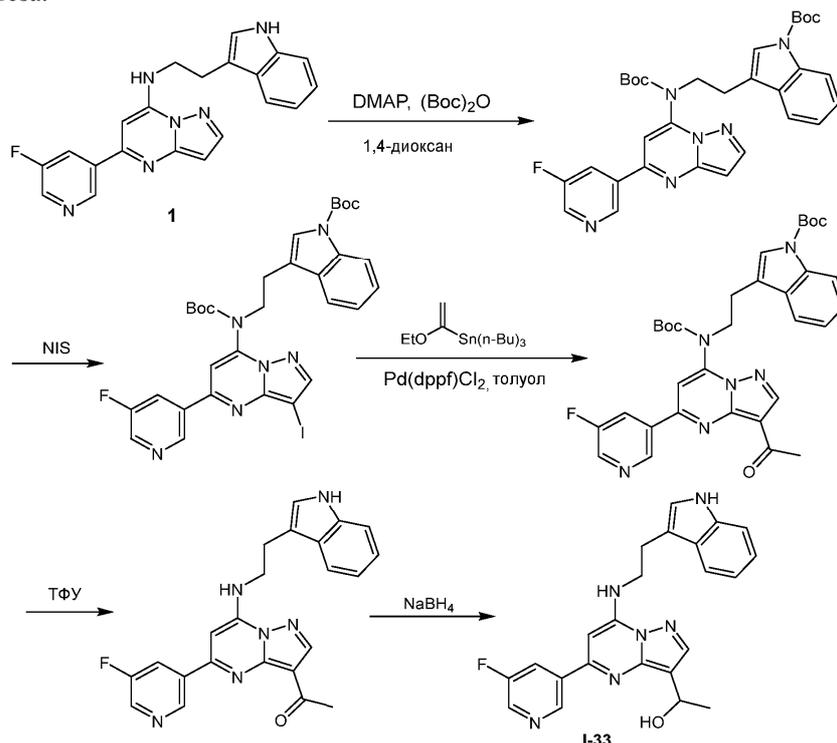
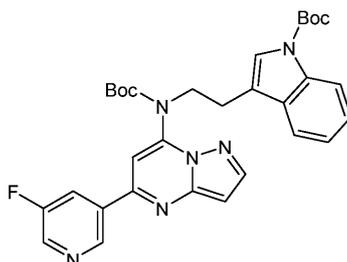


Схема синтеза:



Стадия 1: трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат

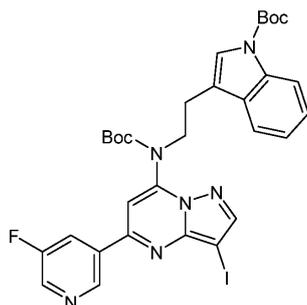


К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (650 мг, 1,75 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли DMAP (639,72 мг, 5,24 ммоль, 3 экв.) и (Boc)₂O (1,14 г, 5,24 ммоль, 1,20 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,75), получая соединение трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат (575 мг, 985,06 мкмоль, выход 56,4%, чистота 98,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,74 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,55 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,77 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,25 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,13 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 573,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-

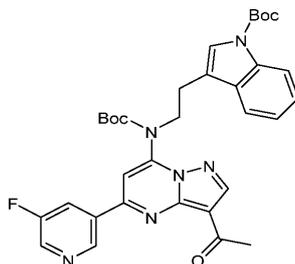
а)пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилата (250 мг, 428,29 мкмоль, 1 экв.) и NIS (192,72 мг, 856,58 мкмоль, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) и MeCN (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 4/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили водным Na₂S₂O₃ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 20/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 4/1, R_f = 0,40). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат (280 мг, 400,84 мкмоль, выход 93,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (ушир. s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (ушир. s, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,23 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,12 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 699,2 [M+H]⁺.

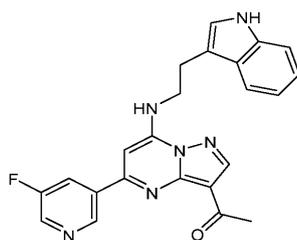
Стадия 3: трет-бутил-3-[2-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилата (150 мг, 214,74 мкмоль, 1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (310,21 мг, 858,95 мкмоль, 289,92 мкл, 4 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (31,43 мг, 42,95 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (2 мл) продували N₂ в течение 2 мин и затем плотно закрывали. Реакционную смесь облучали при обработке микроволновым излучением (1 бар) при 100°C в течение 2 ч. К смеси добавляли водный KF (10 мл, 1 г / 10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин и затем экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 4/1, R_f = 0,20). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая трет-бутил-3-[2-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат (80 мг, 124,17 мкмоль, выход 57,80%, чистота 95,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (ушир. s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,14 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,14 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 615,3 [M+H]⁺.

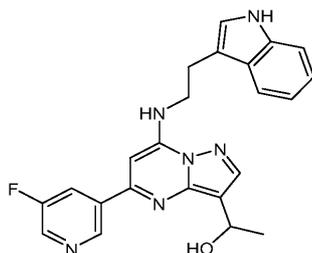
Стадия 4: 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон



Смесь трет-бутил-3-[2-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилата (80 мг, 124,17 мкмоль, 1 экв.) и ТФУ (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 326,32 экв.) в ДХМ (9 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,50) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 30°C до сухого состояния. Остаток растворяли в воде (10 мл), подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон (50 мг, 101,34 мкмоль, выход 81,6%, чистота 84,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,71 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,62 (t, J=6,4 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 7,65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,13 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 415,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанол (I-33)

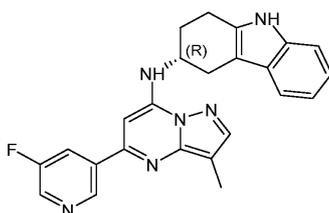


К раствору 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон (50 мг, 101,34 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH₄ (38,34 мг, 1,01 ммоль, 10 экв.) и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали экстракции EtOAc (15 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанол (3,29 мг, 7,90 мкмоль, выход 7,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,04 (ушир. s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,56 (ушир. s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,27 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,21 (d, J=3,6 Гц, 1H), 1,70 (d, J=6,4 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 [M+H]⁺.

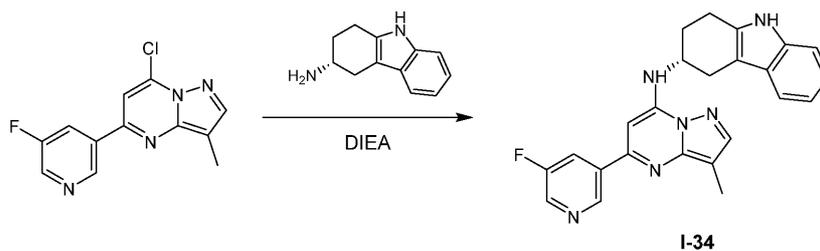
Пример 33.

Синтез I-34

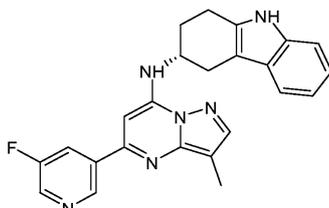


I-34

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-34)



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 171,13 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (31,87 мг, 171,13 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (22,12 мг, 171,13 мкмоль, 29,81 мкл, 1 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: SynerMax-RP C12 100×30 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-70%, 12 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая (3R)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (29,03 мг, 55,63 мкмоль, выход 32,5%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,67 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,46 (td, J=2,0, 10,4 Гц, 1H), 8,30 (ушир. s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,58-4,40 (m, 1H), 3,14-2,95 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (ушир. s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 413,2 [M+H]⁺.

Пример 34.

Синтез I-35

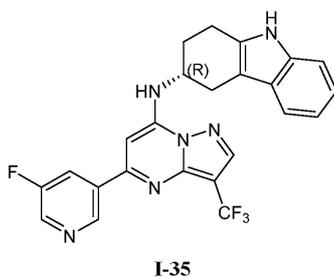
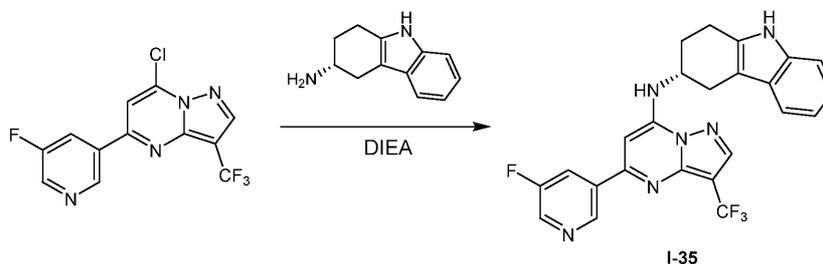
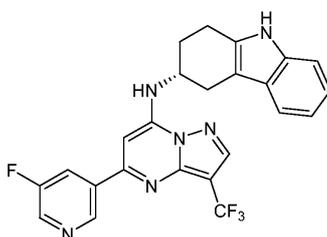


Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-35)

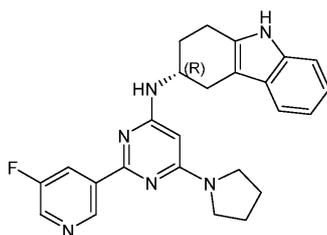


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (35 мг, 102,58 мкмоль, 1 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (21,02 мг, 112,83 мкмоль, 1,1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (39,77 мг, 307,73 мкмоль, 53,60 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (28,79 мг, 49,45 мкмоль, выход 48,2%, чистота 98,9%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,36 (s, 1H), 8,87-8,79 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 467,2 [M+H]⁺.

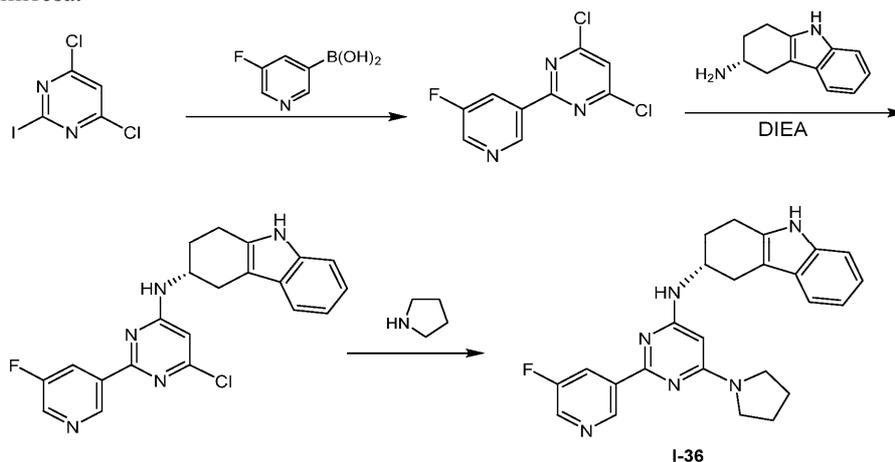
Пример 35.

Синтез I-36

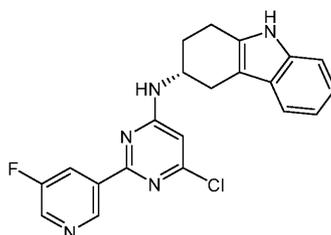


I-36

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин

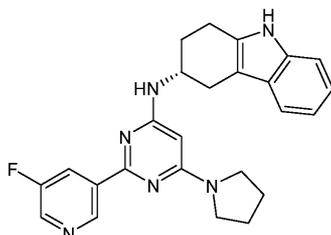


Смесь 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидина (100 мг, 389,26 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (79,75 мг, 428,19 мкмоль, 1,1 экв.), DIEA (150,93 мг, 1,17 ммоль, 203,41 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 55°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc=100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f =0,4), получая (3R)-N-[6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (130 мг, 320,18 мкмоль, выход 82,3%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,55 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,34 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,25 (dd,

$J=5,0, 15,5$ Гц, 1H), 3,04-2,74 (m, 4H), 2,23 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 394,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-6-пирролидин-1-ил-пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-36)



(3R)-N-[6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (60 мг, 147,77 мкмоль, 1 экв.) и пирролидин (727,50 мг, 10,23 ммоль, 853,87 мкл, 69,22 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в *i*-PrOH (2 мл). Герметизированную трубку нагревали при 135°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×25 μ m; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-6-пирролидин-1-ил-пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (42,07 мг, 78,06 мкмоль, выход 52,8%, чистота 99,8%, 3HCl) в виде твердого вещества коричневого цвета.

1 H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,83 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,67-8,48 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,35 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,10 (dd, $J=4,6, 15,0$ Гц, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,98 (s, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 429,3 $[M+H]^+$.

Синтез I-37a

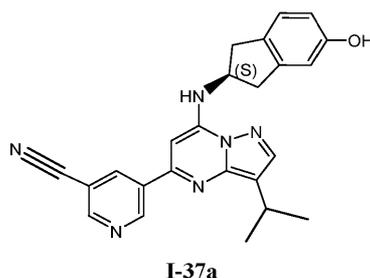
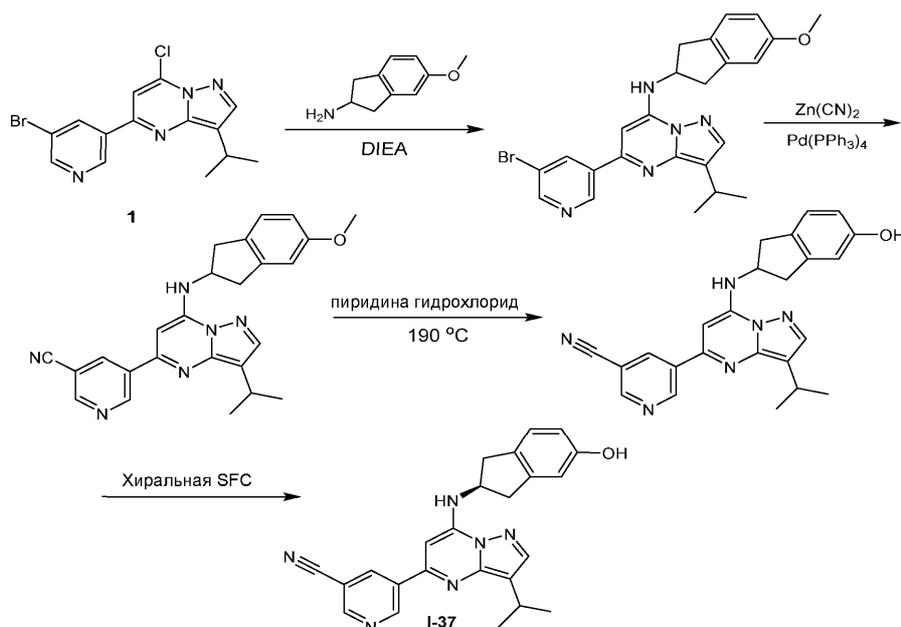
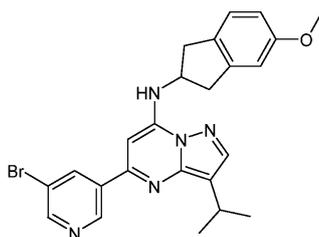


Схема синтеза:



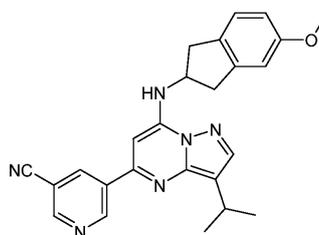
Стадия 1: 5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



К раствору 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (100,00 мг, 264,48 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли 5-метоксииндан-2-амин (52,81 мг, 264,48 мкмоль, 1 экв., HCl) и DIEA (341,82 мг, 2,64 ммоль, 460,67 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,31$), получая 5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (120 мг, 250,84 мкмоль, выход 94,8%, чистота 100%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,18 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,58 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (dd, $J=2,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,08 (m, 2H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 478,1, 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

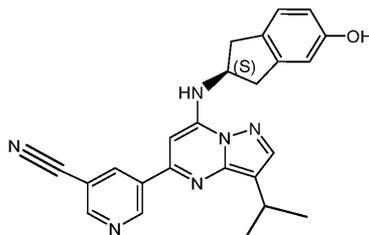
Стадия 2: 5-[3-изопропил-7-[(5-метоксииндан-2-ил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил



К раствору 5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (120,0 мг, 250,84 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (117,83 мг, 1,00 ммоль, 4 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57,97 мг, 50,17 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 85°C в течение 32 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,55$), получая 5-[3-изопропил-7-[(5-метоксииндан-2-ил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (80 мг, 188,46 мкмоль, выход 75,1%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,47 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,94 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,72 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 6,65 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,36 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,09 (m, 2H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-[7-[(2S)-5-гидроксииндан-2-ил]амино]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (I-37)



Смесь 5-[3-изопропил-7-[(5-метоксииндан-2-ил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрила (35,00 мг, 74,21 мкмоль, 1 экв.) и пиридина гидрохлорида (428,76 мг, 3,71 ммоль, 50 экв.) перемешивали при 190°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили путем медленного добавления нас. вод. NaHCO_3 (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ

(ПЭ/ЕтОAc = 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 1/1, $R_f = 0,53$), получая 5-[7-[(5-гидроксииндан-2-ил)амино]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (15 мг, 34,20 мкмоль, выход 46,0%, чистота 93,6%) в виде твердого вещества желтого цвета (примечание: для SFC разделения использовали 80 мг Tatol из двух партий). Рацемат отделяли посредством хиральной SFC (AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 55%-55%, мин; пик 1 ($R_t = 1,817$) и пик 2 ($R_t = 2,477$)). Раствор после разделения концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-[7-[(2S)-5-гидроксииндан-2-ил]амино]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (19,05 мг, 39,41 мкмоль, выход 22,7%, чистота 100%, 2HCl) ($EE=100\%$, $R_t = 1,817$ мин, $[\alpha]_D^{26} = 3,608$ ($c = 1,03$ мг/мл, MeOH)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,44 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,08 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,84 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (dd, $J=2,2, 8,2$ Гц, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,19-3,03 (m, 2H), 1,40 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 37.

Синтез I-38

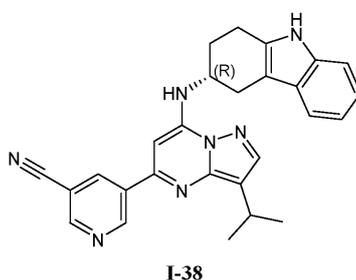
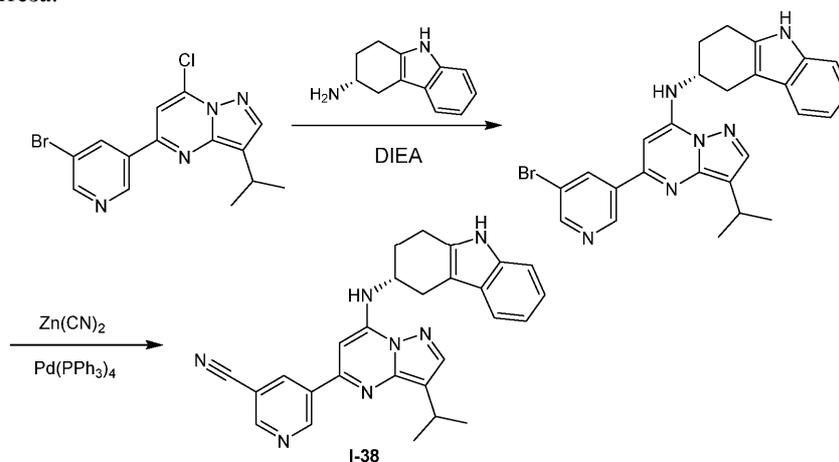
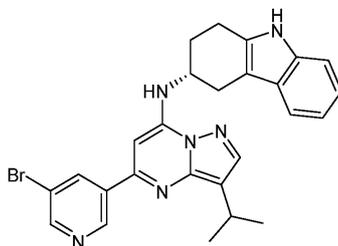


Схема синтеза:



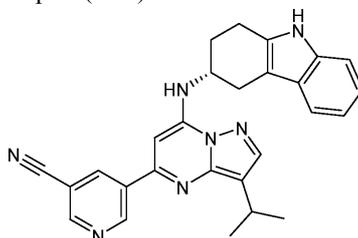
Стадия 1: (3R)-N-[5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



Смесь 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (150 мг, 396,73 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (77,59 мг, 416,56 мкмоль, 1,05 экв.) и DIEA (153,82 мг, 1,19 ммоль, 207,31 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,34$), получая (3R)-N-[5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (150 мг, 296,16 мкмоль, выход 74,6%, чистота 99,0%) в виде твердого вещества зеленого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,58 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,32 (ушир. s, 1H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,06-2,90 (m, 3H), 2,44-2,23 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 501,1, 503,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-[3-изопропил-7-[[3-(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (I-38)

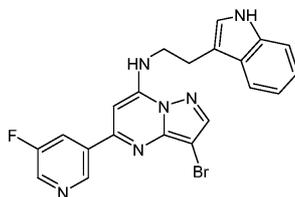


Смесь (3R)-N-[5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (80 мг, 157,95 мкмоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (73,01 мг, 63,18 мкмоль, 0,4 экв.) и Zn(CN)₂ (74,19 мг, 631,81 мкмоль, 4 экв.) в ДМФА (5 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 85°C в течение 19 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и воду (80 мл) добавляли, экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали К остатку, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин), получая продукт 5-[3-изопропил-7-[[3-(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (11,7 мг, 26,14 мкмоль, выход 16,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 9,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,08-9,01 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,53-4,41 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,19-3,00 (m, 2H), 2,97-2,81 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 448,2 [M+H]⁺.

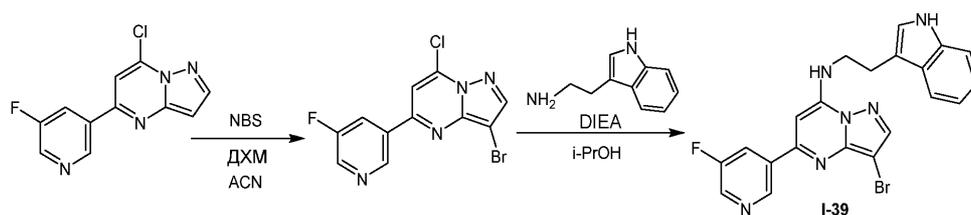
Пример 38.

Синтез I-39

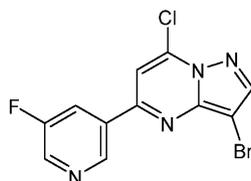


I-39

Схема синтеза:



Стадия 1: 3-бром-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

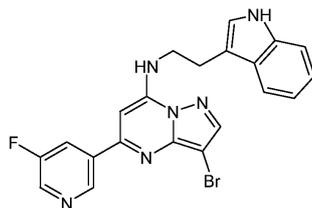


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (50 мг, 168,39 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) и ACN (4 мл) добавляли NBS (32,97 мг, 185,23 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-бром-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (55,16 мг, 168,41 мкмоль, выход 100,0%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,43-8,19 (m, 2H), 7,51 (s, 1H);

ЭР-ЖХМС m/z 327,0, 329,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-39)



К раствору 3-бром-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (55,16 мг, 168,41 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (4 мл) добавляли DIEA (65,30 мг, 505,22 мкмоль, 88,00 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (53,96 мг, 336,81 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×25×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (65 мг, 115,93 мкмоль, выход 68,8%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,05-6,91 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 3,98 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,22 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 451,1, 453,1 $[M+H]^+$.

Пример 39.

Синтез I-40

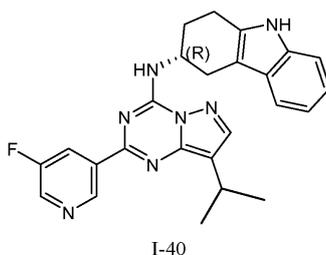
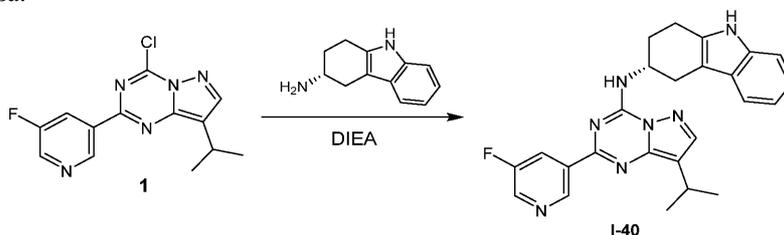
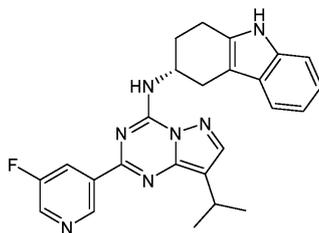


Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-40)



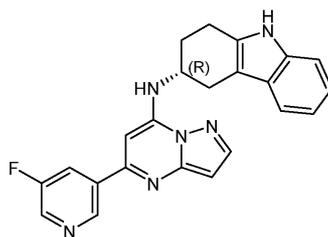
Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (60,00 мг, 205,68 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (42,14 мг, 226,25 мкмоль, 1,1 экв.), DIEA (79,75 мг, 617,05 мкмоль, 107,48 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (4 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 55°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (42,07 мг, 75,45 мкмоль, выход 36,7%, чистота 98,8%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,46 (s, 1H), 8,81 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12-7,92 (m, 1H), 7,37 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,31-3,25

(m, 2H), 3,18-2,79 (m, 3H), 2,44-2,21 (m, 2H), 1,42 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 442,2 [M+H]⁺.

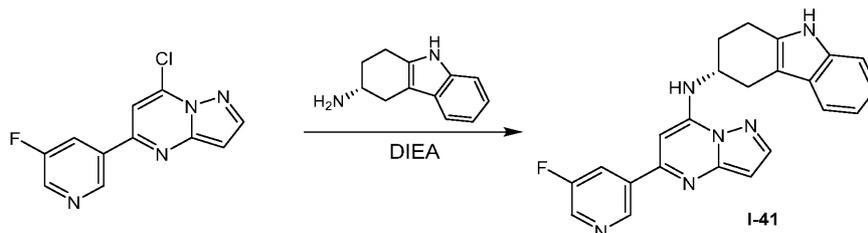
Пример 40.

Синтез I-41

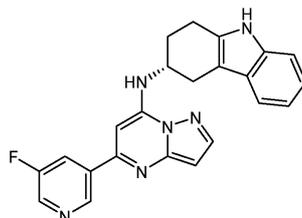


I-41

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-41)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 166,91 мкмоль, 1,0 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (64,71 мг, 500,72 мкмоль, 87,21 мкл, 3,0 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (37,30 мг, 200,29 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая (3R)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (61,30 мг, 120,71 мкмоль, выход 72,3%, чистота 100,0%, 3 соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,34-8,27 (m, 2H), 7,39 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,66 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,44-2,28 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 339,2 [M+H]⁺.

Пример 41.

Синтез I-42a

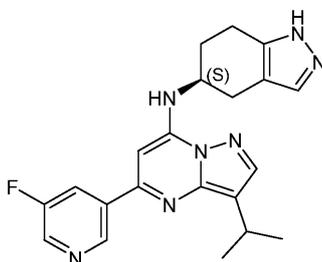
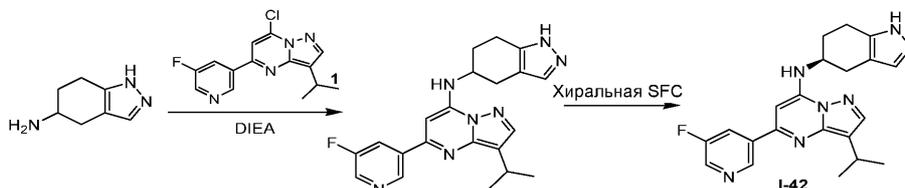
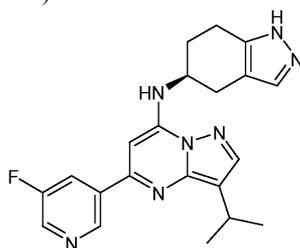


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(5S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-42)

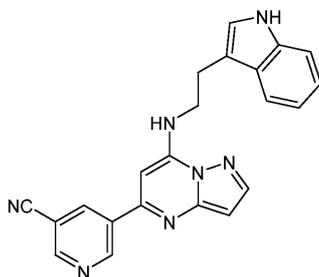


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 206,38 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (266,73 мг, 2,06 ммоль, 359,47 мкл, 10 экв.) и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-амин (43,36 мг, 206,38 мкмоль, 1 экв., 2HCl). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,16$), получая продукт. The product отделяли посредством хиральной SFC (AD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 35%-35%, мин; пик 1 ($R_t = 5,512$) и пик 2 ($R_t = 6,038$)). Раствор после разделения концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(5S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (29,07 мг, 58,0 мкмоль, выход 24,1%, чистота 100%, 3HCl) (ЕЕ=94,6%, $R_t = 5,512$ мин, $[\alpha]_D^{26} = -18,785$ (с 1,05 мг/мл, MeOH)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,77 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,39 (td, $J=2,2, 9,2$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,26 (dd, $J=5,2, 15,3$ Гц, 1H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,92 (dd, $J=9,6, 15,3$ Гц, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,41 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,2 [M+H]⁺.

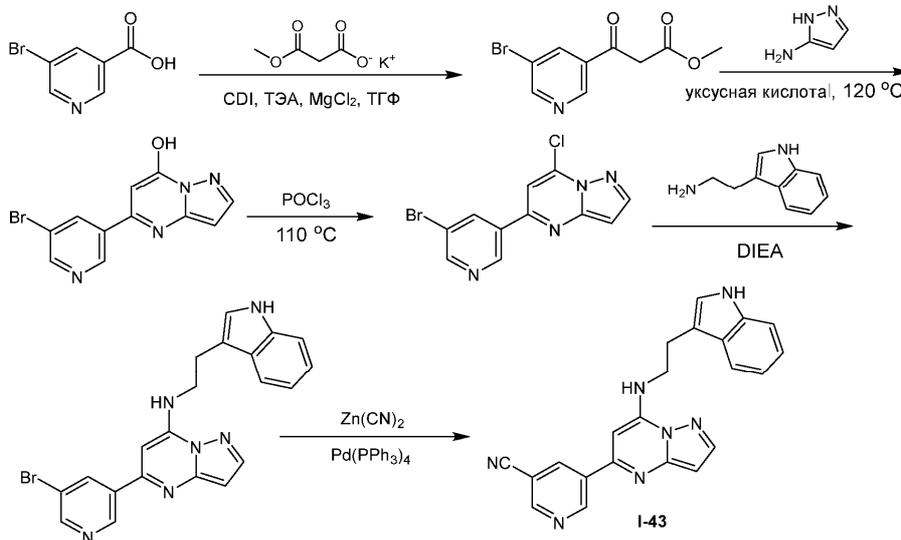
Пример 42.

Синтез I-43

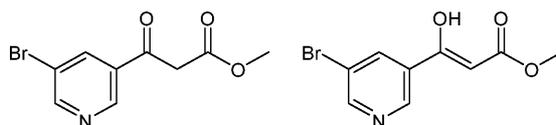


I-43

Схема синтеза:



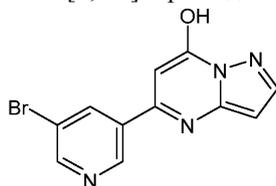
Стадия 1: метил-3-(5-бром-3-пиридил)-3-оксо-пропаноат и метил (Z)-3-(5-бром-3-пиридил)-3-гидрокси-проп-2-еноат



К смеси 5-бромпиридин-3-карбоновой кислоты (5 г, 24,75 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (2,50 г, 24,75 ммоль, 3,45 мл, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли CDI (6,02 г, 37,13 ммоль, 1,5 экв.) одной порцией при 30°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Добавляли калий; 3-метокси-3-оксо-пропаноат (7,73 г, 49,50 ммоль, 2 экв.) и MgCl₂ (4,71 г, 49,50 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. pH смеси довели до 5-6 с помощью 3 н. HCl, экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,47), получая метил-3-(5-бром-3-пиридил)-3-оксо-пропаноат (1,85 г, 6,45 ммоль, выход 26,1%, чистота 90,0%) и метил (Z)-3-(5-бром-3-пиридил)-3-гидрокси-проп-2-еноат (1,85 г, 6,45 ммоль, выход 26,1%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 12,46 (s, 1H), 9,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,90-8,87 (m, 2H), 8,75 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,21 (t, J=2,1 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 258,0, 260,0 [M+H]⁺.

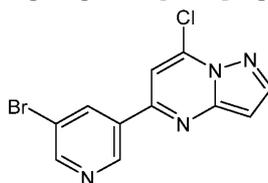
Стадия 2: 5-(5-бром-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ол



Смесь метил-3-(5-бром-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (1,11 г, 3,87 ммоль, 1 экв.) и 1H-пиразол-5-амина (386,37 мг, 4,65 ммоль, 1,2 экв.) в AcOH (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-бром-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ол (1 г, 3,44 ммоль, выход 88,7%, чистота неочищенного вещества) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,31 (s, 1H), 9,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,25-6,21 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 293,0, 295,0 [M+H]⁺.

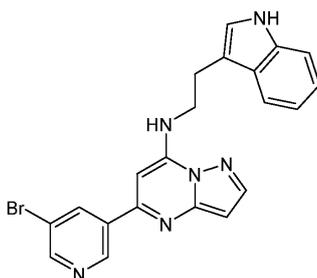
Стадия 3: 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-пиразоло[1,5-a]пиримидин



Раствор 5-(5-бром-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ола (1 г, 3,44 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,65), получая 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-пиразоло[1,5-a]пиримидин (0,8997 г, 2,91 ммоль, выход 84,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,62 (t, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,91 (d, J=2,4 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 309,0, 311,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5-(5-бром-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин

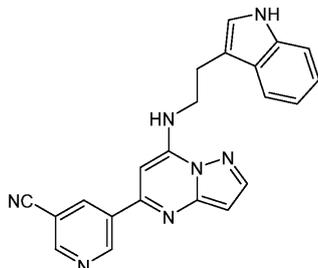


К смеси 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-пиразоло[1,5-a]пиримидина (500 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (388,18 мг, 2,42 ммоль, 1,5 экв.) в i-PrOH (20 мл) добавляли DIEA (626,28 мг,

4,85 ммоль, 844,04 мкл, 3 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,35$), получая 5-(5-бром-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (629 мг, 1,45 ммоль, выход 89,9%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,87 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 8,08 (ушир. s, 1H), 8,01 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,61 (ушир. s, 1H), 6,55 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,86 (q, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,28 (t, $J=6,6$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 435,0, 437,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 5-[7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (I-43)



Смесь 5-(5-бром-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (150 мг, 346,18 мкмоль, 1 экв.), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (162,60 мг, 1,38 ммоль, 87,89 мкл, 4 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80,01 мг, 69,24 мкмоль, 0,2 экв.) в ДМФА (5 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 85°C в течение 19 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (10 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. К неочищенному продукту добавляли MeOH (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Суспензию фильтровали и собирали твердое вещество, промывали ПЭ/EtOAc (2/1, 30 мл \times 2), сушили под вакуумом, получая 5-[7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (67,84 мг, 176,30 мкмоль, выход 50,9%, чистота 98,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,80 (ушир. s, 1H), 9,46 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,08 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,76 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,19 (ушир. s, 1H), 8,14 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,52 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,14 (t, $J=7,3$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 380,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 43.

Синтез I-44

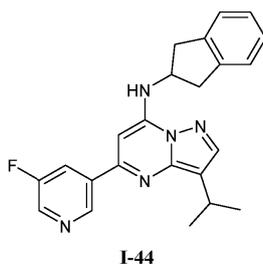
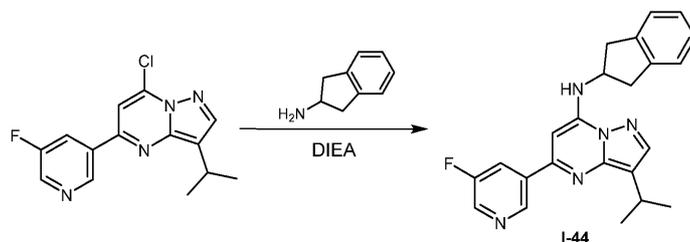
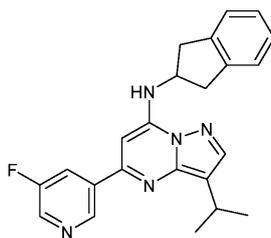


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-индан-2-ил-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-44)



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 168,55 мкмоль, 1 экв.), индан-2-амина (26,94 мг, 202,25 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (65,35 мг, 505,64 мкмоль, 88,07 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-индан-2-ил-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (27,63 мг, 59,44 мкмоль, выход 35,3%, чистота 99,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 9,32 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,50-8,46 (m, 1H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,95-4,84 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,20-3,14 (m, 2H), 1,37 (d, J=7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 388,2 [M+H]⁺.

Пример 44.

Синтез I-45

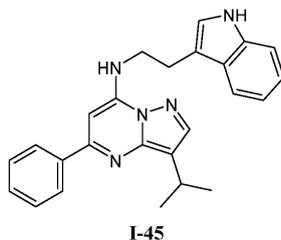
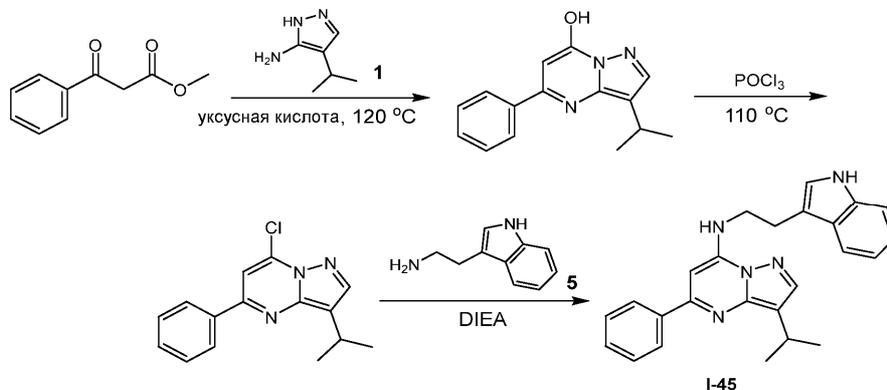
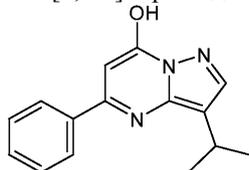


Схема синтеза:

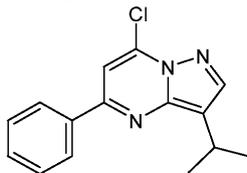


Стадия 1: 3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



Смесь метил-3-оксо-3-фенил-пропаноата (100 мг, 561,21 мкмоль, 1 экв.), 4-изопропил-1H-пиразол-5-амина (70,25 мг, 561,21 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (33,70 мг, 561,21 мкмоль, 32,10 мкл, 1 экв.) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (90 мг, 355,31 мкмоль, выход 63,3%) в виде черно-коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 254,1 [M+H]⁺.

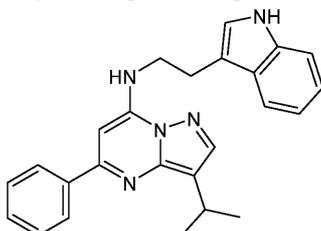
Стадия 2: 7-хлор-3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (90 мг, 355,31 мкмоль, 1 экв.) в POCl_3 (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли ДХМ (10 мл×2), концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,55$), получая 7-хлор-3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (60 мг, 207,11 мкмоль, выход 58,3%, чистота 93,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,15-8,07 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 272,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-45)

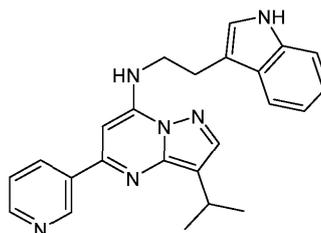


Смесь 7-хлор-3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 207,11 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (49,77 мг, 310,66 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (133,84 мг, 1,04 ммоль, 180,37 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (38,50 мг, 81,29 мкмоль, выход 39,3%, чистота 98,9%, 2HCl) в виде твердого вещества серого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,23 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,96 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,23-3,19 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

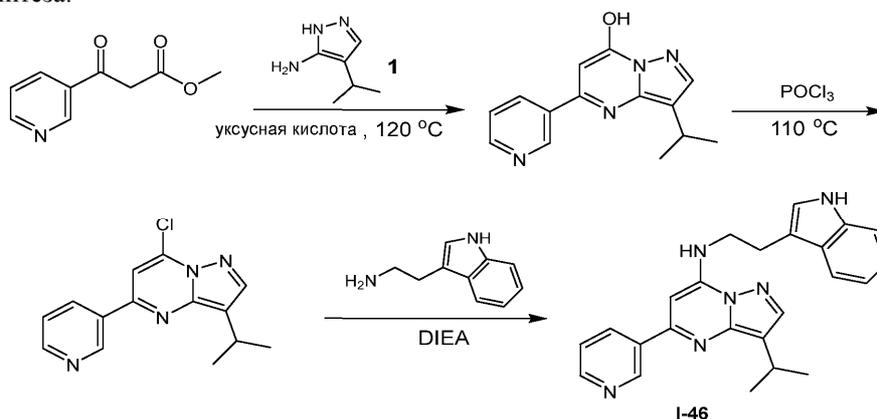
Пример 45.

Синтез I-46

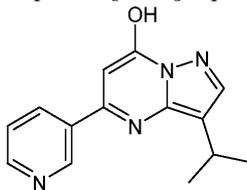


I-46

Схема синтеза:



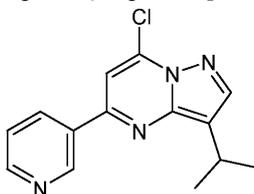
Стадия 1: 3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



Смесь метил-3-оксо-3-(3-пиридил)пропаноата (100 мг, 558,12 мкмоль, 1 экв.) и 4-изопропил-1H-пиразол-5-амина (69,86 мг, 558,12 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (2 мл) перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (120 мг, 471,91 мкмоль, выход 84,6%, чистота неочищенного вещества) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,47-8,95 (m, 1H), 8,80-8,70 (m, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,87, 7,38 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,08, 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,07 (dd, J=3,5, 6,8 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 255,1 [M+H]⁺.

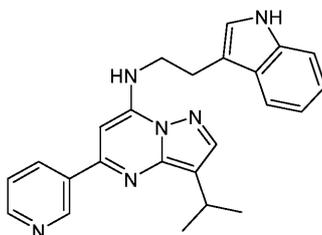
Стадия 2: 7-хлор-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (120,00 мг, 471,91 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (4,95 г, 32,28 ммоль, 3 мл, 68,41 экв.) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли ДХМ (20 мл), который очищали с помощью препаративной-ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), получая 7-хлор-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (58 мг, 212,66 мкмоль, выход 45,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества зеленого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,32 (ушир. s, 1H), 8,75 (ушир. s, 1H), 8,45 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,12 (ушир. s, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 273,1 [M+H]⁺.

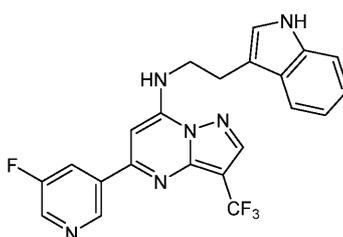
Стадия 3: N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-46)



К раствору 7-хлор-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (40 мг, 146,66 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (35,25 мг, 220,00 мкмоль, 1,5 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (56,87 мг, 439,99 мкмоль, 76,64 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин), получая N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (31,67 мг, 60,73 мкмоль, выход 41,4%, чистота 97,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

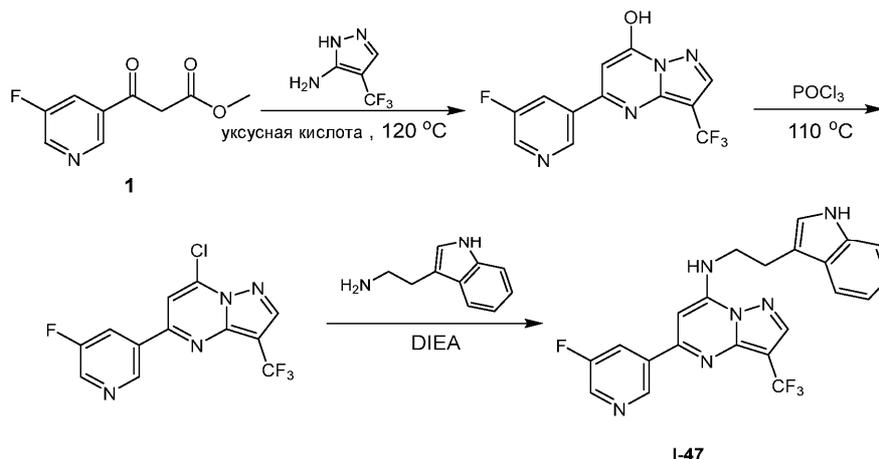
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,84 (dd, J=1,2, 5,4 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,91 (dd, J=5,2, 7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 3H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 397,2 [M+H]⁺.

Пример 46.
Синтез I-47

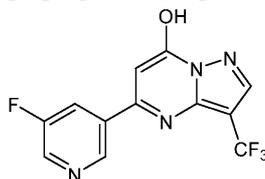


I-47

Схема синтеза:



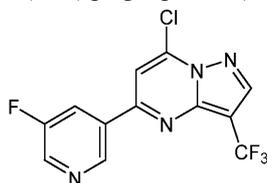
Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



К раствору метил-(Z)-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-гидрокси-проп-2-еноата (100,00 мг, 486,91 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (2 мл) добавляли 4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амин (91,32 мг, 486,91 мкмоль, 1 экв., HCl). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (100 мг, 335,35 мкмоль, выход 68,9%, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,00 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,87-8,79 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,23-8,11 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 299,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин

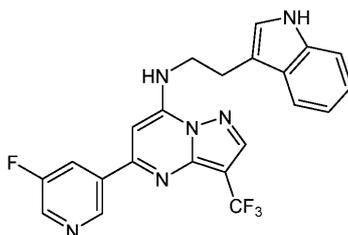


Раствор 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (100 мг, 335,35 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (18,85 г, 122,94 ммоль, 11,42 мл, 366,59 экв.) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли ДХМ (20 мл×2) и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, R_f = 0,64), получая целевое соединение 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (34 мг, 80,53 мкмоль, выход 24,0%, чистота 75,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 317,1, 319,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]

а]пиримидин-7-амин (I-47)

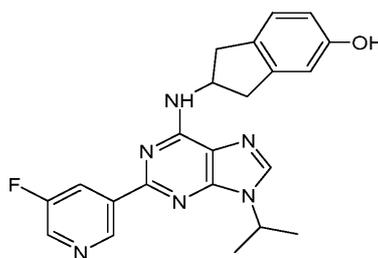


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (30 мг, 71,06 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (17,08 мг, 106,59 мкмоль, 1,5 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (27,55 мг, 213,18 мкмоль, 37,13 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 52%-82%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (24,84 мг, 45,09 мкмоль, выход 63,5%, чистота 99,8%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,77 (ушир. s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,90 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,16 (t, J=6,1 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 441,2 [M+H]⁺.

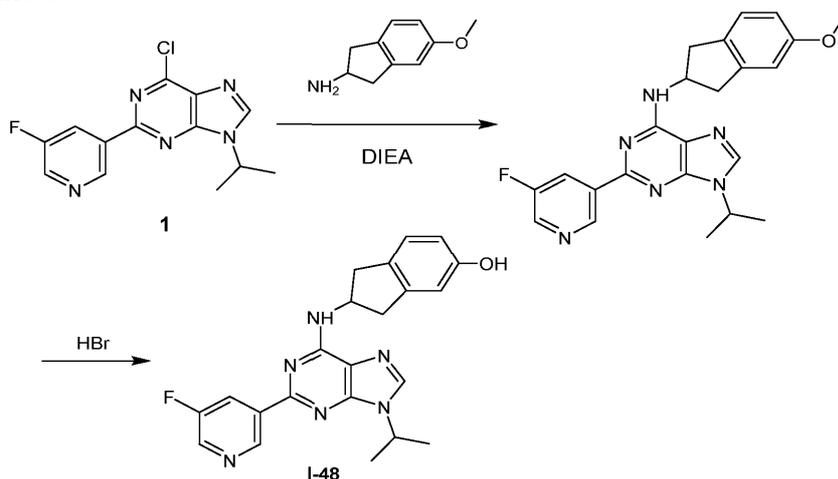
Пример 47.

Синтез I-48

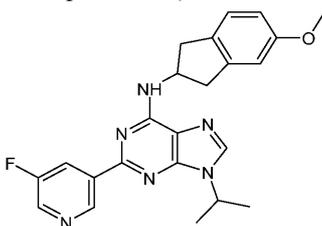


I-48

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пурин-6-амин

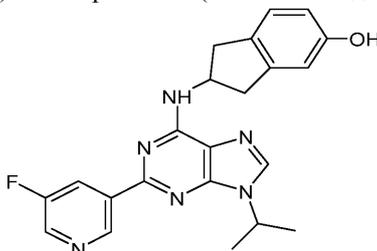


К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (50 мг, 164,55 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (170,13 мг, 1,32 ммоль, 229,29 мкл, 8 экв.) и 5-метоксииндан-2-амин (33,60

мг, 168,27 мкмоль, 1,02 экв., HCl) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пурин-6-амин (60 мг, 102,80 мкмоль, выход 62,4%, чистота 71,7%) в виде черно-коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 11,16 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,45 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (dd, J=2,5, 8,3 Гц, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,04 (td, J=6,1, 12,3 Гц, 1H), 3,84-3,79 (m, 3H), 3,48 (dt, J=7,3, 16,5 Гц, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пурин-6-амин (I-48)



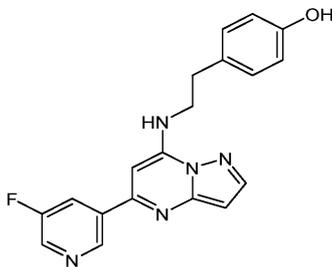
Раствор 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пурин-6-амина (60 мг, 102,80 мкмоль, 1 экв.) в НВг (5 мл, 60% в воде) перемешивали при 120°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-[[2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-ил]амино]индан-5-ол (21,36 мг, 44,75 мкмоль, выход 43,5%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,58 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, J=2,4, 8,2 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,16 (td, J=6,8, 13,6 Гц, 1H), 3,46 (ddd, J=7,2, 12,7, 15,8 Гц, 2H), 3,02 (dt, J=4,5, 14,9 Гц, 2H), 1,75 (d, J=6,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 405,1 [M+H]⁺

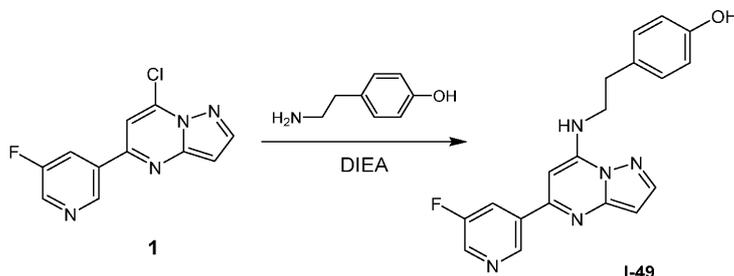
Пример 48.

Синтез I-49

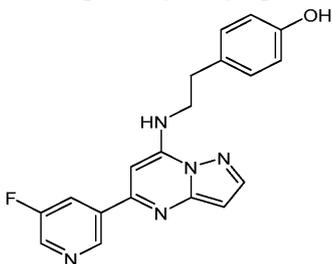


I-49

Схема синтеза:



Стадия 1: 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенол (I-49)

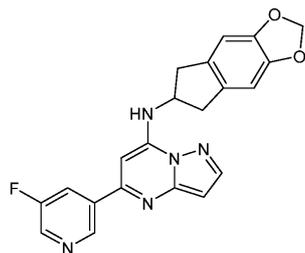


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 164,89 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (170,49 мг, 1,32 ммоль, 229,77 мкл, 8 экв.) и 4-(2-аминоэтил)фенол (33,93 мг, 247,34 мкмоль, 1,50 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 20%-50%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенол (46,38 мг, 109,83 мкмоль, выход 66,6%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,85-8,75 (m, 2H), 8,27 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (td, J=2,3, 9,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,65-6,56 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 3,97 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,00 (t, J=6,5 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 350,2 [M+H]⁺.

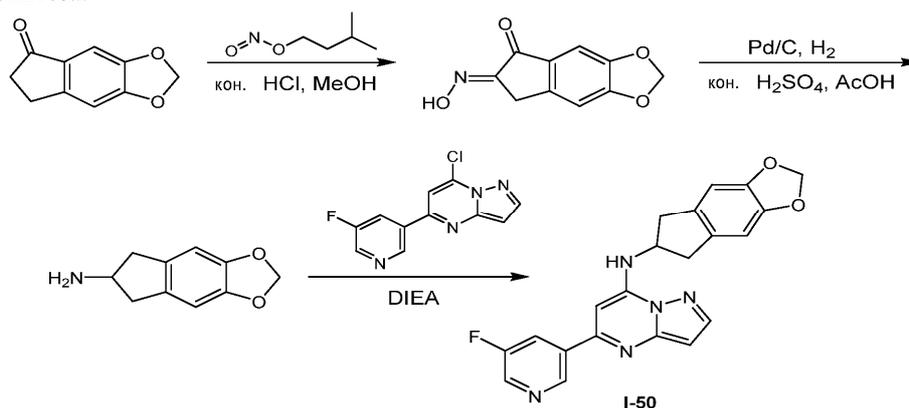
Пример 49.

Синтез I-50

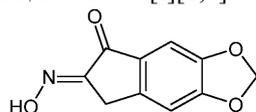


I-50

Схема синтеза:



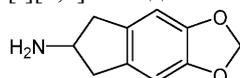
Стадия 1: (6E)-6-Гидроксиимино-5H-циклопента[f][1,3]бензодиоксол-7-он



Суспензию 5,6-дигидроциклопента[f][1,3]бензодиоксол-7-она (0,5 г, 2,84 ммоль, 1 экв.) в MeOH (45 мл) нагревали до 45°C, затем добавляли изопентилнитрит (539,40 мг, 4,60 ммоль, 0,62 мл, 1,62 экв.) и conc. HCl (12 M в воде, 0,47 мл, 1,99 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали холодным MeOH (5 мл×2), сушили под вакуумом, получая продукт (300 мг). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, к которому добавляли MeOH (5 мл), затем фильтровали, сушили под вакуумом, получая продукт (200 мг). Соединение (6E)-6-гидроксиимино-5H-циклопента[f][1,3]бензодиоксол-7-он (500 мг, 2,44 ммоль, выход 85,8%, чистота 100%) получали в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 7,14 (d, J=10,4 Гц, 2H), 6,18 (s, 2H), 3,64 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 206,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 6,7-дигидро-5H-циклопента[f][1,3]бензодиоксол-6-амин

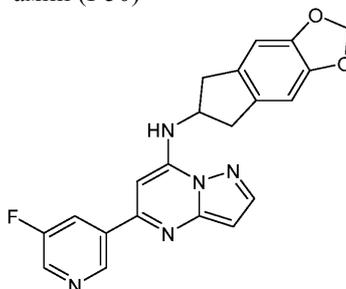


К раствору (6E)-6-гидроксиимино-5H-циклопента[f][1,3]бензодиоксол-7-она (500 мг, 2,44 ммоль, 1 экв.) в AcOH (25 мл) и conc. H₂SO₄ (0,3 мл) добавляли Pd/C (0,13 г, 10%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ (30 psi). Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, к которому добавляли воду (50 мл), доводили pH до 10-11 с помощью 2 н.

вод. NaOH, экстрагировали ДХМ (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 6,7-дигидро-5Н-циклопента[*f*][1,3]бензодиоксол-6-амин (250 мг, 1,13 ммоль, выход 46,3%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,68 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,09 (dd, J=6,8,15,3 Гц, 2H), 2,58 (dd, J=4,9,15,4 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z Правильной массы не было найдено.

Стадия 3: N-(6,7-дигидро-5Н-циклопента[*f*][1,3]бензодиоксол-6-ил)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (I-50)

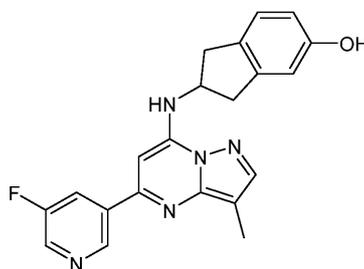


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидина (60 мг, 197,87 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (127,87 мг, 989,37 мкмоль, 172,33 мкл, 5 экв.) и 6,7-дигидро-5Н-циклопента[*f*][1,3]бензодиоксол-6-амин (65,74 мг, 296,81 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-(6,7-дигидро-5Н-циклопента[*f*][1,3]бензодиоксол-6-ил)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (21,53 мг, 46,43 мкмоль, выход 23,4%, чистота 99,7%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,02 (t, J=1,3 Гц, 1H), 8,81 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,28 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,66 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,94-5,90 (m, 2H), 5,08 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,46 (dd, J=7,7, 15,4 Гц, 2H), 3,18 (dd, J=6,3, 15,5 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 390,1 [M+H]⁺.

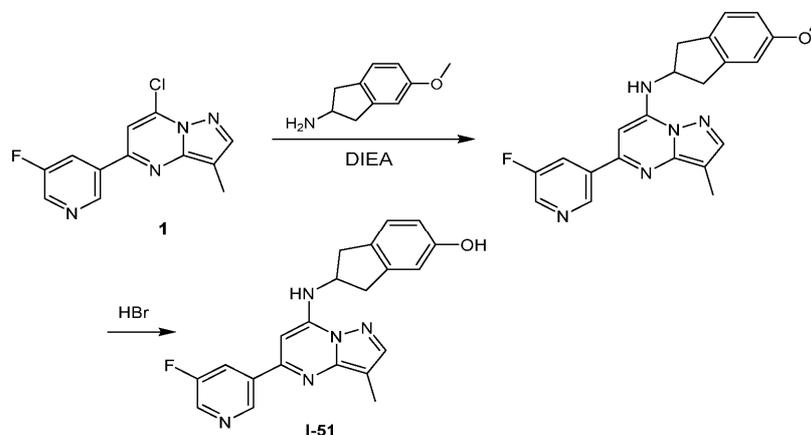
Пример 50.

Синтез I-51

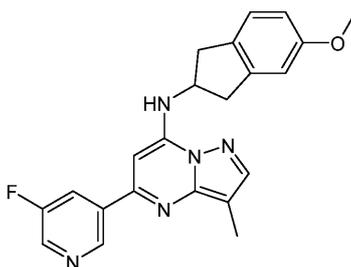


I-51

Схема синтеза:



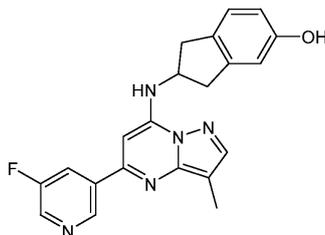
Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-(5-метоксииндан-2-ил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (35 мг, 133,25 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (4 мл) добавляли DIEA (86,10 мг, 666,24 мкмоль, 116,04 мкл, 5,0 экв.) и 5-метоксииндан-2-амин (30 мг, 150,24 мкмоль, 1,13 экв., соль HCl). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-(5-метоксииндан-2-ил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (50 мг, 113,24 мкмоль, выход 85,0%, чистота 88,2%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=9,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,87-6,75 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 390,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-51)

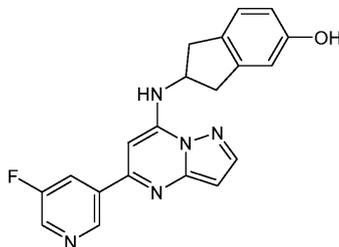


5-(5-фтор-3-пиридил)-N-(5-метоксииндан-2-ил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (50 мг, 113,24 мкмоль, 1 экв.) добавляли в НВг (5 мл, 60% в воде) и указанную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (15,05 мг, 33,46 мкмоль, выход 29,5%, чистота 99,6%, 2 соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,31 (td, J=2,3, 9,3 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 376,1 [M+H]⁺.

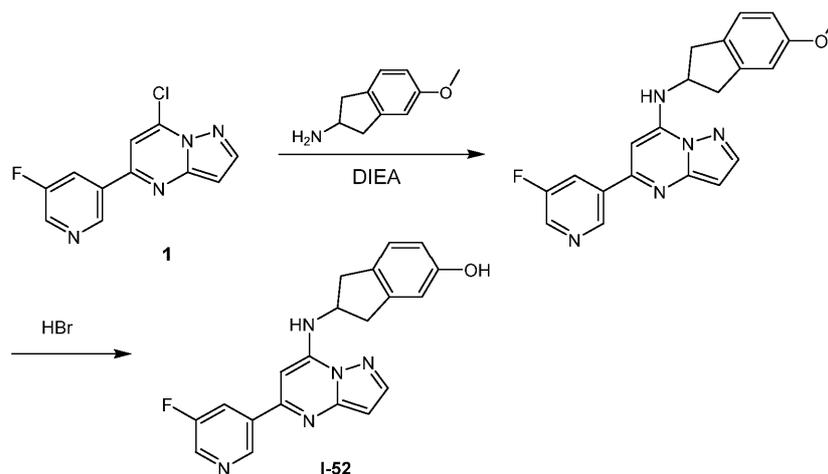
Пример 51.

Синтез I-52

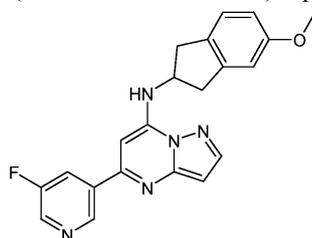


I-52

Схема синтеза:



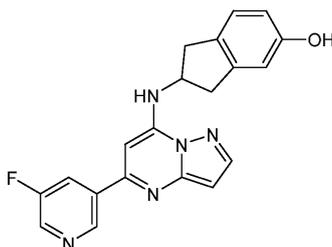
Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-(5-метоксииндан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а]пиримидин (50 мг, 164,89 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (6 мл) добавляли DIEA (106,56 мг, 824,47 мкмоль, 143,61 мкл, 5,0 экв.) и 5-метоксииндан-2-амин (35 мг, 175,28 мкмоль, 1,06 экв., соль HCl). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-(5-метоксииндан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (60 мг, 139,21 мкмоль, выход 84,4%, чистота 87,1%) получали в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,49 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,09 (td, $J=2,3, 9,5$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 6,51 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 3H), 3,59 (dt, $J=3,0, 6,6$ Гц, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 376,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол



5-(5-фтор-3-пиридил)-N-(5-метоксииндан-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (60 мг, 139,21 мкмоль, 1 экв.) добавляли в HBr (6 мл, 60% в воде) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150x25 ммx10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (32,33 мг, 72,95 мкмоль, выход 52,4%, чистота 98,0%, 2 соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 3,47 (td, $J=8,3, 15,9$ Гц, 2H), 3,27-3,15 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 52.
Синтез I-53

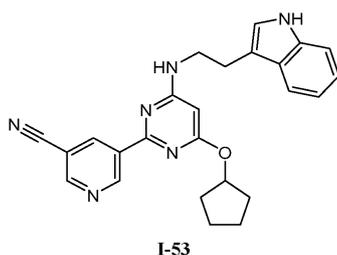
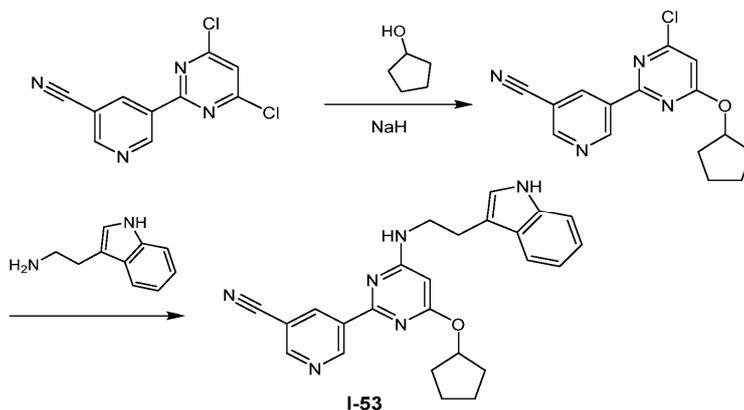
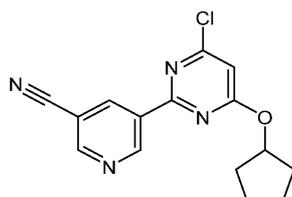


Схема синтеза:



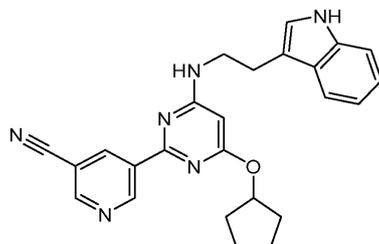
Стадия 1: 5-[4-хлор-6-(циклопентокси)пиримидин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил



К раствору циклопентанола (20,84 мг, 241,96 мкмоль, 21,96 мкл, 1,5 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли NaH (9,68 мг, 241,96 мкмоль, 60% в минеральном масле, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В указанный выше раствор добавляли 5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (50 мг, 161,31 мкмоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 28°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления NH₄Cl (2 мл) и воды (1 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 13/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 13/1, R_f = 0,54), получая 5-[4-хлор-6-(циклопентокси) пиримидин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил (35 мг, 108,23 мкмоль, выход 67,1%, чистота 93,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,70 (d, J=2,2 Гц, 1H), 9,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,01 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,72-5,67 (m, J=3,1, 6,0 Гц, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 301,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-[4-(Циклопентокси)-6-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиримидин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил (I-53)



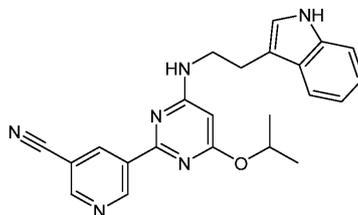
5-[4-хлор-6-(циклопентокси)пиримидин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил (60 мг, 185,54 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (74,32 мг, 463,85 мкмоль, 2,5 экв.) и DIEA (23,98 мг, 185,54 мкмоль, 32,32 мкл, 1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в i-PrOH (4 мл). Герметизированную трубку нагревали при 135°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%

HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-[4-(циклопентокси)-6-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиримидин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил (21,28 мг, 39,58 мкмоль, выход 21,3%, чистота 99,3%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 10,81 (ушир. s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,56 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,46 (ушир. s, 1H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,39 (ушир. s, 1H), 3,68 (ушир. s, 2H), 2,96 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,96 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 [M+H]⁺.

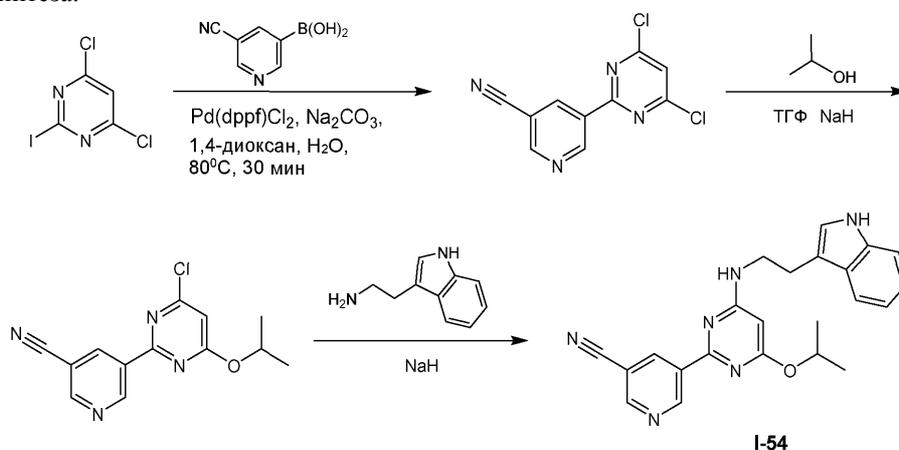
Пример 53.

Синтез I-54

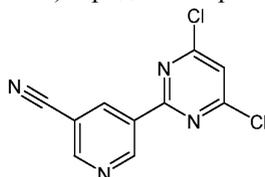


I-54

Схема синтеза:



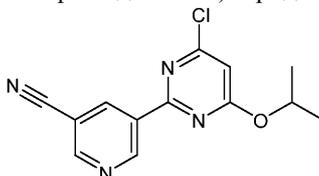
Стадия 1: 5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил



Смесь 4,6-дихлор-2-иод-пиримидина (813,84 мг, 2,91 ммоль, 1 экв.), (5-циано-3-пиридил)бороновой кислоты (409,00 мг, 2,76 ммоль, 0,95 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (212,96 мг, 291,04 мкмоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (925,42 мг, 8,73 ммоль, 3,0 экв.) и воды (2,4 мл) в 1,4-диоксане (12 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc=100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,7), получая 5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (180 мг, 580,71 мкмоль, выход 20,0%, чистота 81,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 250,9, 252,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-(4-хлор-6-изопропокси-пиримидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил

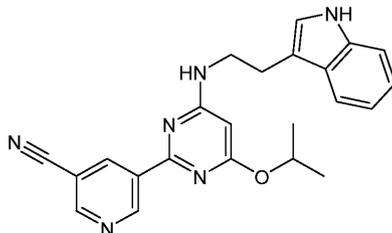


К раствору i-PrOH (9,69 мг, 161,31 мкмоль, 12,35 мкл, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли NaH (6,45 мг, 161,31 мкмоль, 60%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В указанный выше раствор добавляли 5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (50 мг, 161,31 мкмоль, 1 экв.). Смесь

перемешивали при 28°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,55), получая 5-(4-хлор-6-изопропокси-пиримидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (25 мг, 87,37 мкмоль, выход 54,2%, чистота 96,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,70 (s, 1H), 9,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,01 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,61 (td, J=6,3, 12,4 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 275,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-[4-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-6-изопропокси-пиримидин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил (I-54)

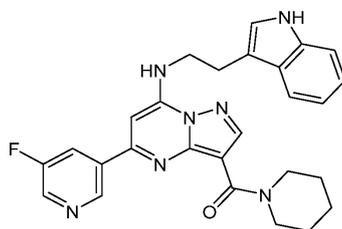


5-(4-хлор-6-изопропокси-пиримидин-2-ил)пиридин-3-карбонитрил (25 мг, 91,01 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (21,87 мг, 136,51 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (35,29 мг, 273,02 мкмоль, 47,56 мкл, 3 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в i-PrOH (3 мл). Герметизированную трубку нагревали при 135°C в течение 5 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 55%-85%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-[4-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-6-изопропокси-пиримидин-2-ил]пиридин-3-карбонитрил (16,5 мг, 32,17 мкмоль, выход 35,3%, чистота 99,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,84 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,12 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,97 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,31 (d, J=6,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 399,2 [M+H]⁺.

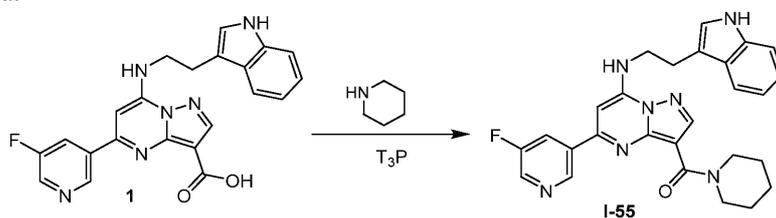
Пример 54.

Синтез I-55

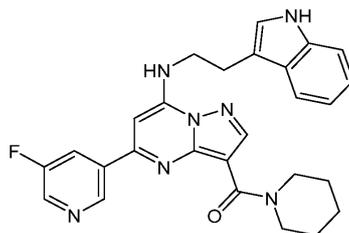


I-55

Схема синтеза:



Стадия 1: [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-(1-пиперидил)метанон (I-55)



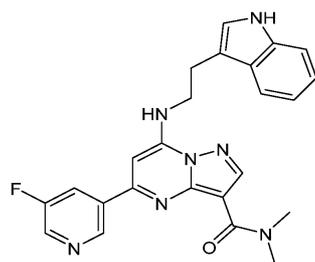
К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 120,07 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли пиперидин (15,34 мг,

180,11 мкмоль, 17,79 мкл, 1,5 экв.) и T₃P (152,82 мг, 240,15 мкмоль, 142,82 мкл, 50%, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-(1-пиперидил)метанон (12,74 мг, 21,49 мкмоль, выход 17,9%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,72-8,68 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (td J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,00 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,23 (t, J=6,1 Гц, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,68 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 484,2 [M+H]⁺.

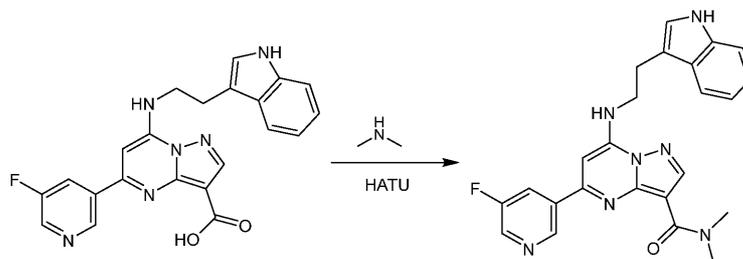
Пример 55.

Синтез I-56



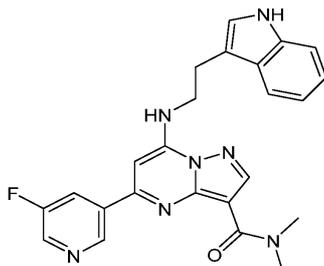
I-56

Схема синтеза:



I-56

Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксаид (I-56)



Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 96,06 мкмоль, 1 экв.), N-метилметанамина (23,50 мг, 288,18 мкмоль, 3 экв., HCl) и T₃P (611,29 мг, 960,60 мкмоль, 571,30 мкл, 50% в EtOAc, 10 экв.) в пиридине (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксаид (16,67 мг, 29,67 мкмоль, выход 30,9%, чистота 98,4%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (ушир. s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,69 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,43 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,87 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,16-3,03 (m, 8H); ЭР-ЖХМС m/z 444,2 [M+H]⁺.

Пример 56.
Синтез I-57

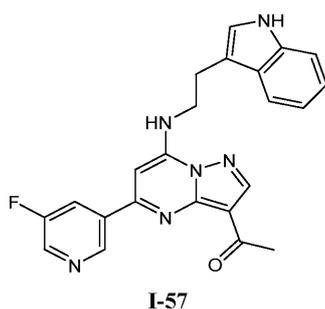
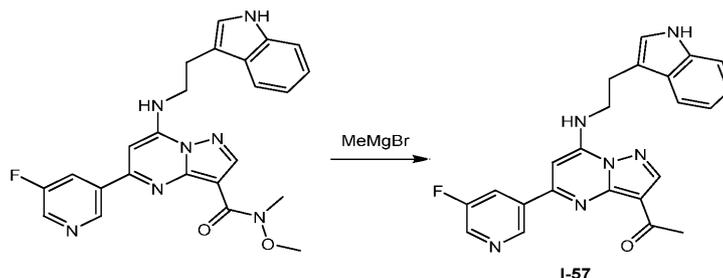
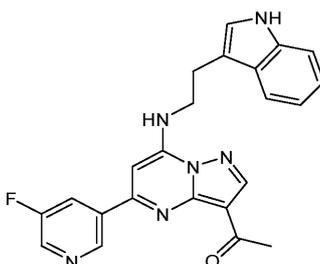


Схема синтеза:



Стадия 1: 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон (I-57)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-N-метокси-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (50 мг, 96,85 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3 М в Et₂O, 4,68 мл, 145,10 экв.) при 25°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь гасили нас. NH₄Cl (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ/ЭА = 1/1, R_f = 0,56), затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), получая 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон (17,52 мг, 32,98 мкмоль, выход 34,1%, чистота 98,6%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (ушир. s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,72 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,62 (t, J=6,4 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,89 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,14 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 415,2 [M+H]⁺.

Пример 57.
Синтез I-58

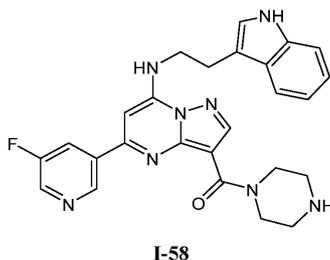
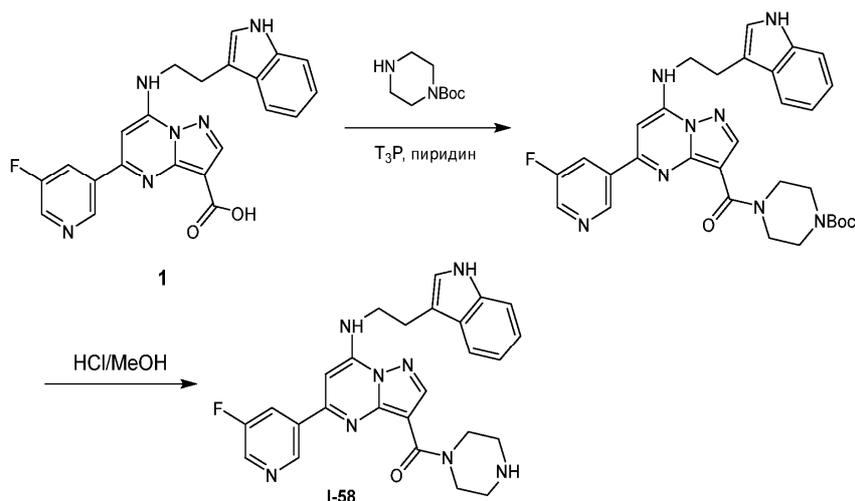
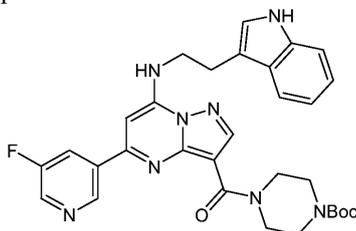


Схема синтеза:

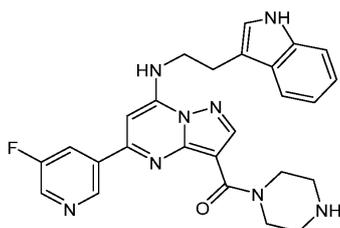


Стадия 1: трет-бутил 4-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил]пиперазин-1-карбоксилат



Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 120,07 мкмоль, 1 экв.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (26,84 мг, 144,09 мкмоль, 1,2 экв.) и T₃P (382,06 мг, 600,37 мкмоль, 357,06 мкл, 50%, 5 экв.) в пиридине (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая трет-бутил 4-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил]пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-пиперазин-1-ил-метанон (I-58)



К раствору трет-бутил-4-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 171,04 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 3 мл) и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 20%-50%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-пиперазин-1-ил-метанон (19,42 мг, 39,99 мкмоль, выход 23,4%, чистота 99,8%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,41 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,87 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,13 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,77-2,73 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 485,2 [M+H]⁺.

Пример 58.
Синтез I-59

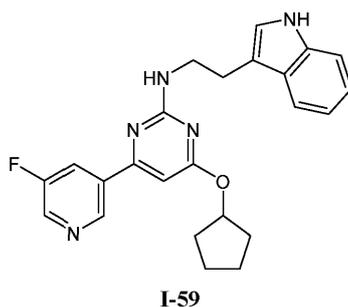
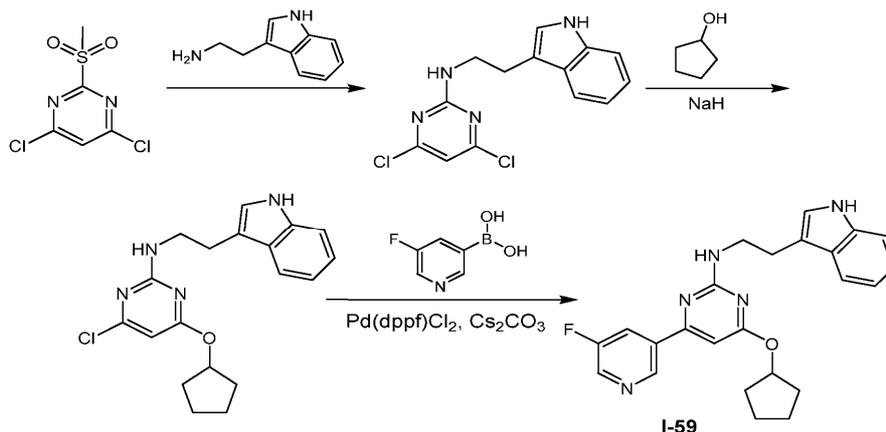
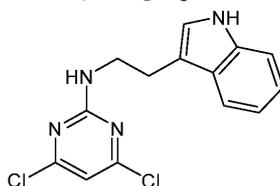


Схема синтеза:



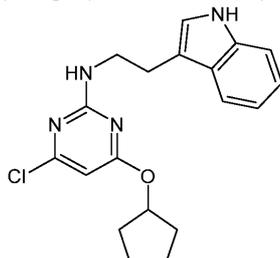
Стадия 1: 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин



К суспензии 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (666,18 мг, 4,16 ммоль, 1,05 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли NaH (223,55 мг, 5,59 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,41 экв.) в ледяной бане и N₂. После перемешивания в течение 30 мин суспензию охлаждали до -60°C и по каплям добавляли раствор 4,6-дихлор-2-метилсульфонил-пиримидина (900 мг, 3,96 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) и поддерживали температуру ниже -55°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -55°C. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) медленно и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (840 мг, 2,68 ммоль, выход 67,6%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (dt, J=1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,98 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,07 (t, J=6,8 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 307,0, 309,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-хлор-6-(циклопентокси)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин

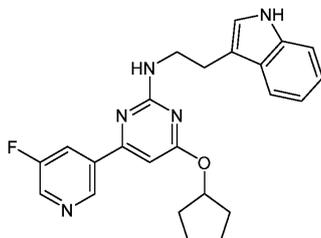


К раствору NaH (30,63 мг, 765,68 мкмоль, 60% в минеральном масле, 1,2 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли циклопентанол (57,71 мг, 669,97 мкмоль, 60,81 мкл, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В указанный выше раствор добавляли 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-

амин (200 мг, 638,07 мкмоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-6-(циклопентокси)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (170 мг, 309,66 мкмоль, выход 48,5%, чистота 65,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,66 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,01-1,54 (m, 8H); ЭР-ЖХМС m/z 357,1, 358,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(циклопентокси)-6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (I-59)

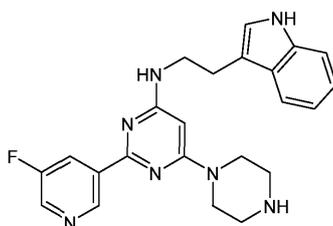


4-хлор-6-(циклопентокси)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (170 мг, 304,89 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (128,88 мг, 914,67 мкмоль, 3 экв.), Cs₂CO₃ (298,02 мг, 914,67 мкмоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (22,31 мг, 30,49 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,2 мл). Герметизированную трубку нагревали при 80°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), затем повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl, колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 48%-78%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 4-(циклопентокси)-6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (25,91 мг, 48,46 мкмоль, выход 15,9%, чистота 98,5%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,85 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,17 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,94 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 418,2 [M+H]⁺.

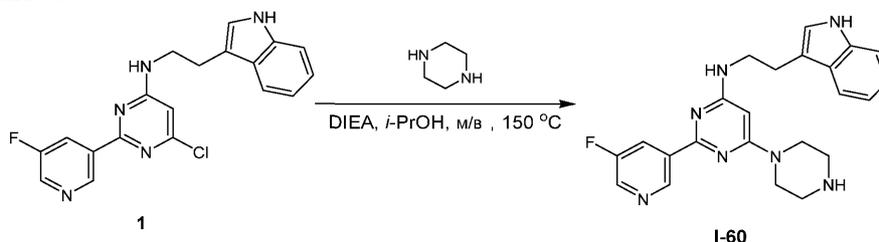
Пример 59.

Синтез I-60

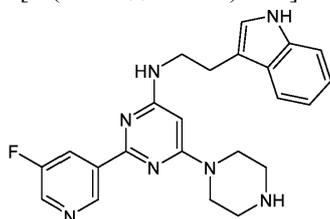


I-60

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-пиперазин-1-ил-пиримидин-4-амин

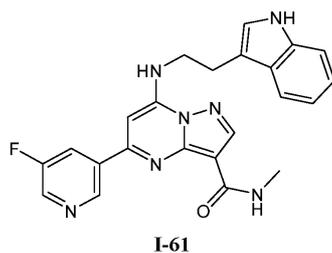


Смесь 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (60 мг, 161,50 мкмоль, 1 экв.), пиперазина (139,11 мг, 1,61 ммоль, 10 экв.) и DIEA (104,36 мг, 807,49 мкмоль, 140,65 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) плотно закрывали и облучали при обработке микроволновым излучением (4 бар) при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 8%-38%, 10 мин). Желеемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-пиперазин-1-ил-пиримидин-4-амин (60,34 мг, 106,30 мкмоль, выход 65,8%, чистота 99,2%, 4HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,77 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,33 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,58 (ушир. s, 1H), 3,86-3,72 (m, 6H), 3,27-3,24 (m, 4H), 3,14 (t, J=6,0 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 418,1 [M+H]⁺.

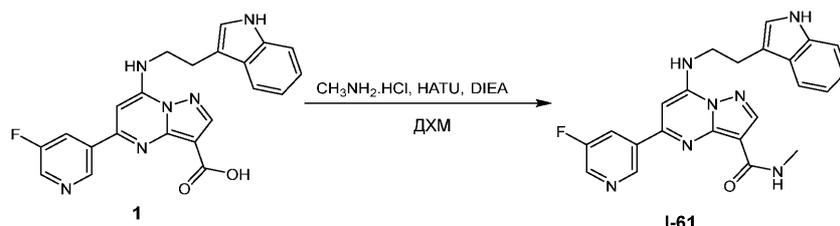
Пример 60.

Синтез I-61



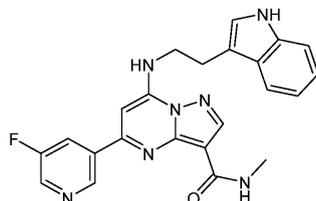
I-61

Схема синтеза:



I-61

Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-N-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (I-61)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 144,09 мкмоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (55,87 мг, 432,27 мкмоль, 75,29 мкл, 3 экв.), HATU (136,97 мг, 360,22 мкмоль, 2,5 экв.) и метанамина гидрохлорид (19,46 мг, 288,18 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Добавляли H₂O (10 мл), смесь подвергали экстракции ДХМ (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм/Подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN/Градиент: В от 35% до 65% в течение 10 мин/Скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-N-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (19,25 мг, 35,73 мкмоль, выход 24,79%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,73 (d, J=12,5 Гц, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=3,0, 6,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=2,9, 6,1 Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,97 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,23 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,04-2,99 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 452,1 [M+Na]⁺.

Пример 61.
Синтез I-62

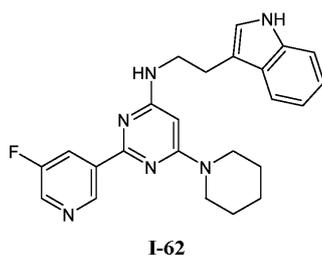
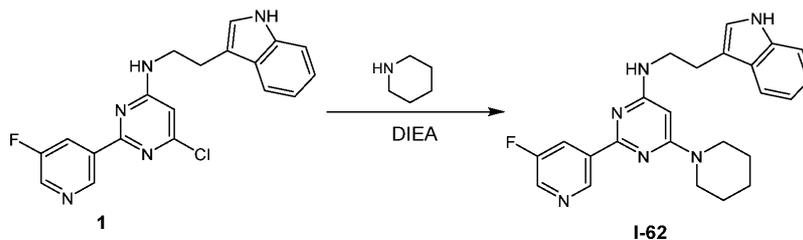
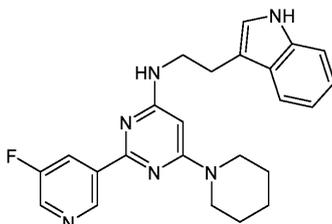


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-(1-пиперидил)пиримидин-4-амин (I-62)



6-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (60,61 мг, 163,13 мкмоль, 1,0 экв.), пиперидин (862,20 мг, 10,13 ммоль, 1 мл, 62,07 экв.) и DIEA (63,25 мг, 489,39 мкмоль, 85,24 мкл, 3,0 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в *i*-PrOH (3 мл). Герметизированную трубку нагревали при 150°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-(1-пиперидил)пиримидин-4-амин (33,57 мг, 63,84 мкмоль, выход 39,1%, чистота 100,0%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,92 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,16-6,91 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,17 (s, 4H), 3,63 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,02 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,75-1,47 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 [M+H]⁺.

Пример 62.
Синтез I-63

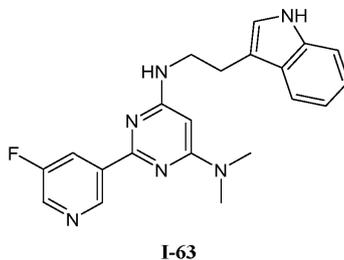
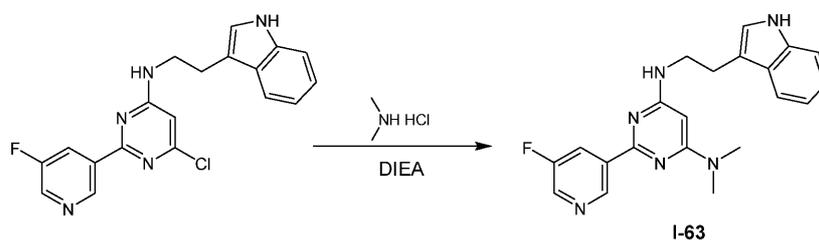
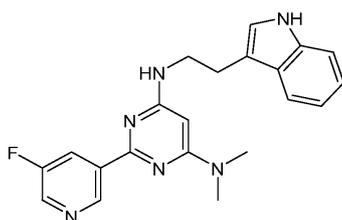


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N6-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N4,N4-диметил-пиримидин-4,6-диамин (I-63)



6-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (80,81 мг, 217,51 мкмоль, 1,0 экв.), N-метилметанамин (177,36 мг, 2,18 ммоль, 10 экв., соль HCl) и DIEA (168,66 мг, 1,31 ммоль, 227,31 мкл, 6,0 экв.) в i-PrOH (3 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Герметизированную трубку нагревали при 150°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N6-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N4,N4-диметил-пиримидин-4,6-диамин (28,13 мг, 56,54 мкмоль, выход 26,0%, чистота 97,7%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,93 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,85 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42-7,25 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,04 (s, 6H), 3,62 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,03 (t, J=6,7 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 377,2 [M+H]⁺.

Пример 63.

Синтез I-64

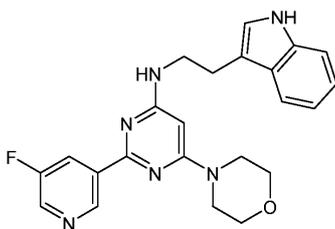
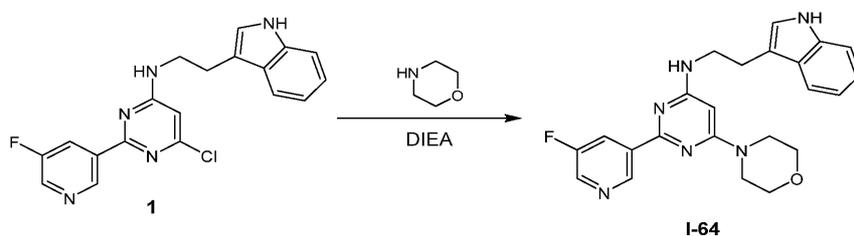
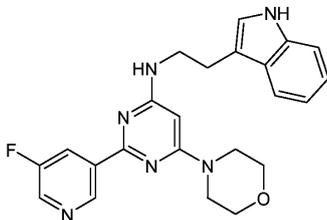


Схема синтеза:



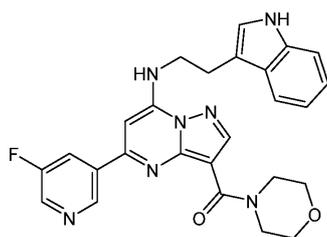
Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-морфолино-пиримидин-4-амин (I-64)



К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амина (60 мг, 161,50 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (1,5 мл) добавляли DIEA (208,72 мг, 1,61 ммоль, 281,29 мкл, 10 экв.), морфолин (281,39 мг, 3,23 ммоль, 284,24 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 150°C в течение 1,5 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-морфолино-пиримидин-4-амин (53,33 мг, 101,03 мкмоль, выход 62,5%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

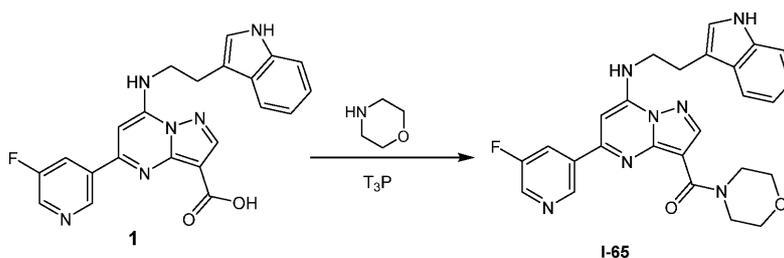
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,87 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,86-8,32 (m, 2H), 7,59 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,78-3,60 (m, 11H), 3,01 (t, J=7,1 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2[M+H]⁺.

Пример 64.
Синтез I-65

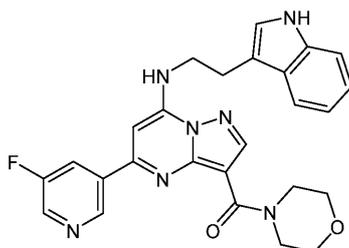


I-65

Схема синтеза:



Стадия 1: [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]морфолино-метанон (I-65)

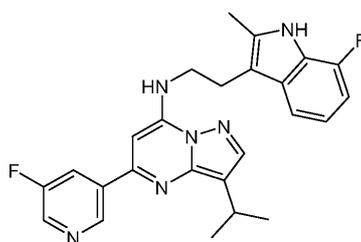


К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 96,06 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (3 мл) добавляли T₃P (122,26 мг, 192,12 мкмоль, 114,26 мкл, 50%, 2 экв.) и морфолин (16,74 мг, 192,12 мкмоль, 16,91 мкл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч.

Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]морфолино-метанон (19,50 мг, 32,66 мкмоль, выход 34,0%, чистота 99,6%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

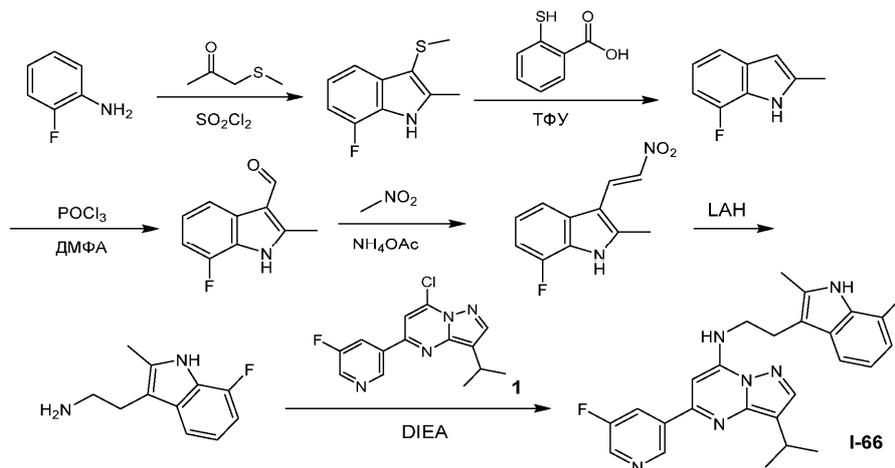
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,71-8,59 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,73 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,05-6,90 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 3,97 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,75 (s, 8H), 3,22 (t, J=5,8 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 486,2 [M+H]⁺.

Пример 65.
Синтез I-66

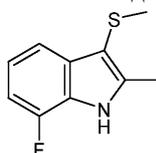


I-66

Схема синтеза:



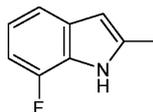
Стадия 1: 7-фтор-2-метил-3-метилсульфанил-1Н-индол



2-фторанилин (0,9 г, 8,10 ммоль, 782,61 мкл, 1 экв.) и 1-метилсульфанилпропан-2-он (371,24 мг, 3,56 ммоль, 0,44 экв.) первоначально вводили в н-бутилацетат (4 мл) и охлаждали до -30°C в атмосфере N_2 . По каплям добавляли раствор сульфурилхлорида (437,28 мг, 3,24 ммоль, 323,91 мкл, 0,4 экв.) в н-бутил ацетате (4 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -30°C . Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) при 0°C , затем экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 20/1, R_f = 0,34), получая продукт 7-фтор-2-метил-3-метилсульфанил-1Н-индол (1 г, 4,56 ммоль, выход 56,3%, чистота 89,0%) в виде красно-коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,07 (dt, $J=4,7, 7,9$ Гц, 1H), 6,89 (dd, $J=7,8, 10,9$ Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 195,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

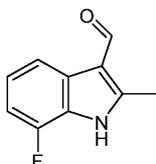
Стадия 2: 7-фтор-2-метил-1Н-индол



К раствору 7-фтор-2-метил-3-метилсульфанил-1Н-индола (737,08 мг, 3,36 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (8 мл) добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (1,30 г, 8,40 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 20/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), затем pH доводили до 10 с помощью 1 н. вод. NaOH, экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 20/1, R_f = 0,40), получая 7-фтор-2-метил-1Н-индол (400 мг, 2,09 ммоль, выход 62,3%, чистота 78,0%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,33 (s, 1H), 7,20 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,92-6,74 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z Правильной массы не было найдено.

Стадия 3: 7-фтор-2-метил-1Н-индол-3-карбальдегид

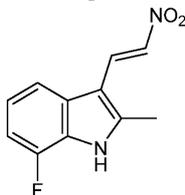


К раствору ДМФА (10 мл) по каплям добавляли POCl_3 (481,07 мг, 3,14 ммоль, 291,56 мкл, 2,0 экв.) при -20°C в течение периода времени 10 мин в атмосфере N_2 . Через 1 ч к указанному выше раствору добавляли 7-фтор-2-метил-1Н-индол (300 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл), при этом температуру

поддерживали ниже -20°C . Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления вод. NaHCO_3 (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), получая 7-фтор-2-метил-1H-индол-3-карбальдегид (200 мг, 936,93 мкмоль, выход 59,7%, чистота 83,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,44 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,13 (dt, $J=5,1, 7,8$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J=7,9, 11,2$ Гц, 1H), 2,70 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 177,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

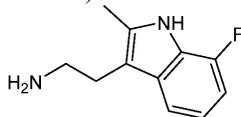
Стадия 4: 7-фтор-2-метил-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол



К раствору 7-фтор-2-метил-1H-индол-3-карбальдегида (200 мг, 936,93 мкмоль, 1 экв.) в нитрометане (8 мл) добавляли NH_4OAc (216,66 мг, 2,81 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,61), получая 7-фтор-2-метил-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол (150 мг, 619,89 мкмоль, выход 66,2%, чистота 91,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,82 (ушир. s, 1H), 8,32 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,01 (dd, $J=8,2, 10,6$ Гц, 1H), 2,67 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 220,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

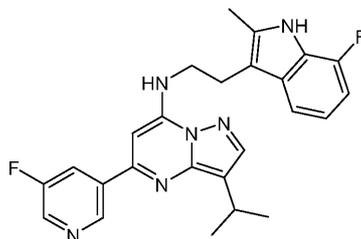
Стадия 5: 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин



К раствору 7-фтор-2-метил-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индола (150 мг, 619,89 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли ЛАН (1М в ТГФ, 3,10 мл, 5 экв.) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (50 мл), последовательно гасили добавлением воды (0,05 мл), вод. NaOH (0,05 мл, 10% в воде) и воды (0,15 мл) при 0°C . После перемешивания в течение 30 мин, смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (100 мг, 436,97 мкмоль, выход 70,5%, чистота 84,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,93-6,82 (m, 1H), 6,72 (dd, $J=7,9, 11,4$ Гц, 1H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 193,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло (I-66)



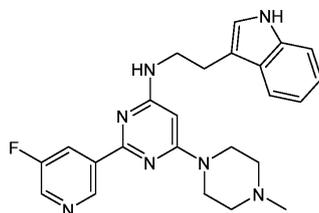
К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (40,82 мг, 137,59 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (53,35 мг, 412,76 мкмоль, 71,89 мкл, 3,0 экв.) и 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (37,78 мг, 165,11 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150 \times 25 \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (20,36 мг, 45,36 мкмоль, выход 33,0%, чистота 99,5%) в виде твердого вещества

желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,37 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,96 (dt, $J=4,6, 7,8$ Гц, 1H), 6,69 (dd, $J=7,8, 11,6$ Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,83 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,13 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,38 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 447,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

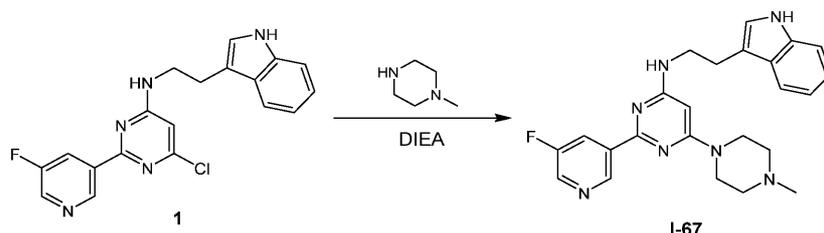
Пример 66.

Синтез I-67

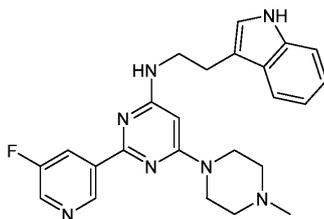


I-67

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин (I-67)

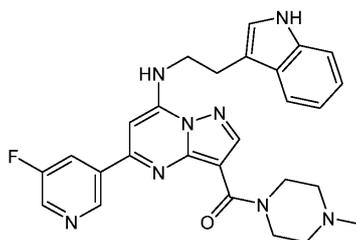


К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амина (60 мг, 161,50 мкмоль, 1 экв.) и 1-метилпиперазина (24,26 мг, 242,25 мкмоль, 26,87 мкл, 1,5 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (62,62 мг, 484,49 мкмоль, 84,39 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что осталось 83% исходного вещества и было обнаружено 17% желаемого соединения. Смесь помещали в трубку с микроволновым излучением. Добавляли 1-метилпиперазин (500 мг, 5 ммоль). Смесь продували посредством N_2 в течение 1 мин. Герметизированную трубку нагревали при 150°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин (49,11 мг, 113,81 мкмоль, выход 70,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,82 (ушир. s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,64 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,98 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 5,59 (ушир. s, 1H), 3,60 (ушир. s, 2H), 3,51 (ушир. s, 4H), 2,97 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,37 (d, $J=4,2$ Гц, 4H), 2,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 432,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

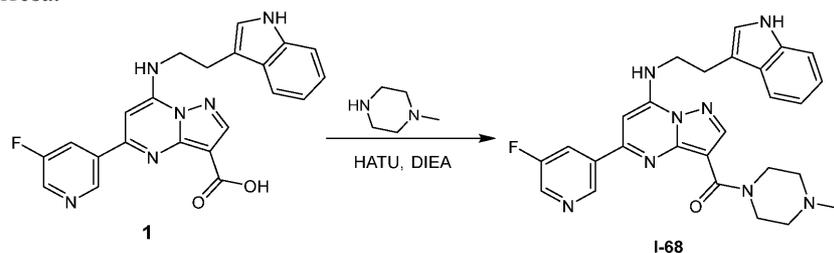
Пример 67.

Синтез I-68

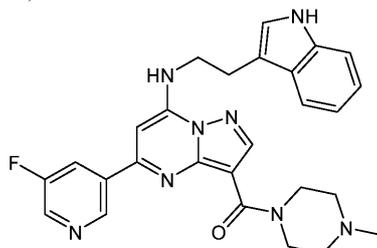


I-68

Схема синтеза:



Стадия 1: [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (I-68)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 120,07 мкмоль, 1 экв.) и 1-метилпиперазина (18,04 мг, 180,11 мкмоль, 1,5 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли HATU (54,79 мг, 144,08 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (46,55 мг, 360,21 мкмоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. ЖК-МС показала, что осталось 42% исходного вещества и было обнаружено 51% желаемого соединения. Добавляли 1-метилпиперазин (18,04 мг, 180,11 мкмоль, 1,5 экв.), HATU (54,79 мг, 144,08 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (46,55 мг, 360,21 мкмоль, 3,0 экв.) и ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм;

подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (15,94 мг, 31,97 мкмоль, выход 26,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,07-6,95 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 3,90 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,75 (ушир. s, 4H), 3,19 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,54 (ушир. s, 4H), 2,33 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 499,2 [M+H]⁺.

Пример 68.

Синтез I-69

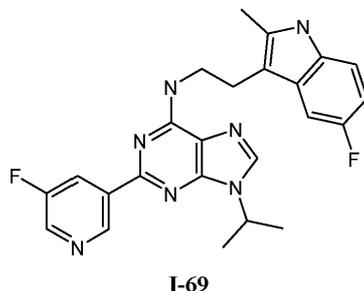
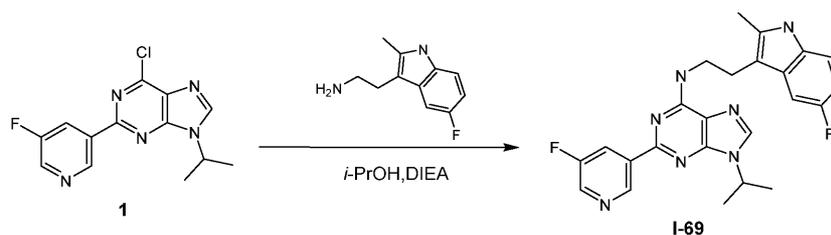
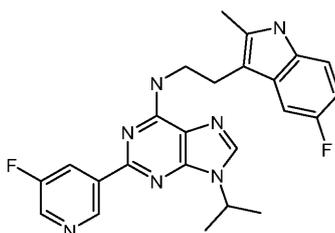


Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-амин (I-69)

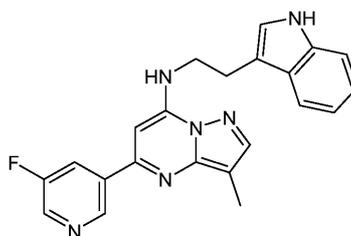


К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (50 мг, 164,55 мкмоль, экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (106,33 мг, 822,73 мкмоль, 143,31 мкл, 5 экв.) и 2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (37,96 мг, 197,46 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-амин (32,52 мг, 58,40 мкмоль, выход 35,5%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,35 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,15-6,94 (m, 2H), 6,63 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,10-4,99 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,09 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,71 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 448,0 [M+H]⁺.

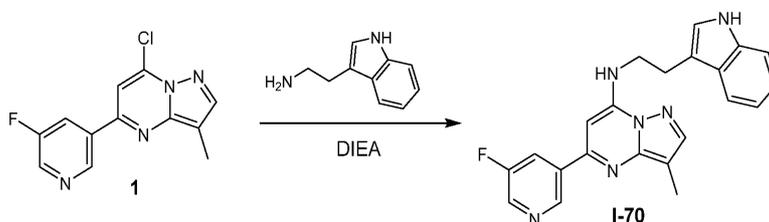
Пример 69.

Синтез I-70

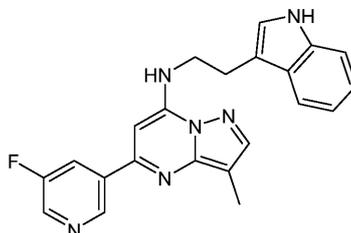


I-70

Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-70)



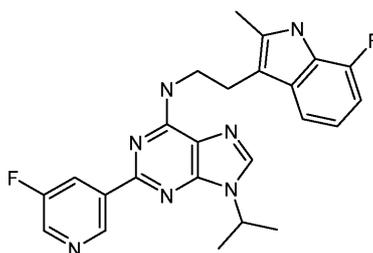
К раствору 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (29,28 мг, 182,74 мкмоль, 1,2 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (59,04 мг, 456,85 мкмоль, 79,57 мкл, 3 экв.) и 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (40 мг, 152,28 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления i-PrOH, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (32,43 мг, 65,15 мкмоль, выход 42,8%, чистота 99,6%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,72 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,06-3,99 (m,

2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 2,30 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 387,0 [M+H]⁺.

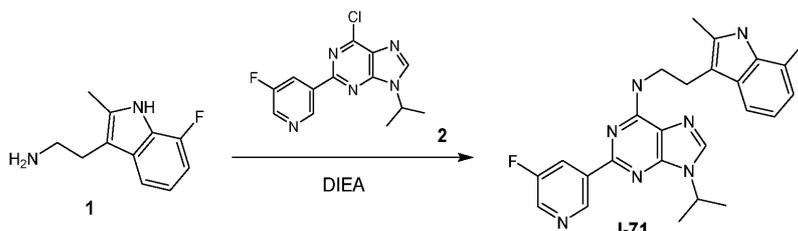
Пример 70.

Синтез I-71

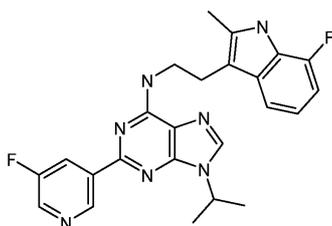


I-71

Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-амин (I-71)

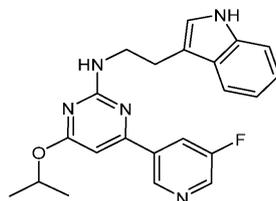


К раствору 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (41,67 мг, 137,12 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (53,16 мг, 411,37 мкмоль, 71,65 мкл, 3,0 экв.), 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (37,66 мг, 164,55 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-амин (27,83 мг, 49,98 мкмоль, выход 36,4%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,30 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (dd, J=1,1, 2,9 Гц, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 7,28 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,84 (dt, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=7,9, 11,7 Гц, 1H), 5,03 (td, J=6,9, 13,6 Гц, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,12 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,70 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 447,9 [M+H]⁺.

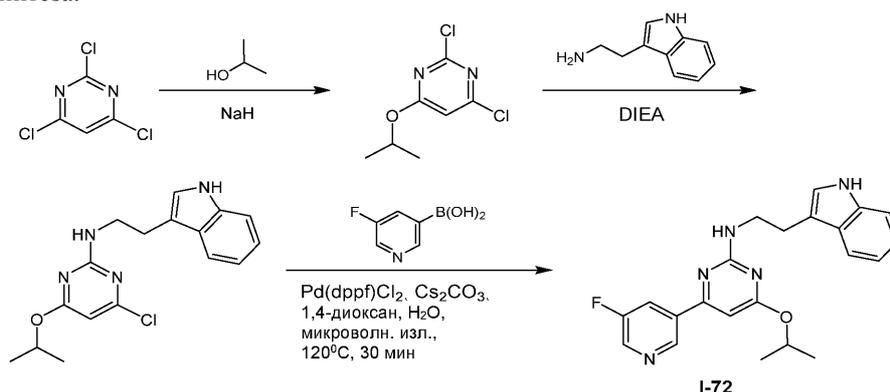
Пример 71.

Синтез I-72

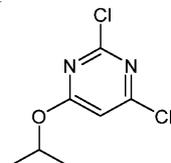


I-72

Схема синтеза:



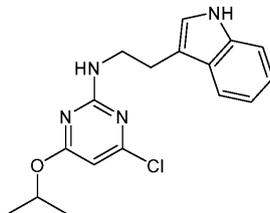
Стадия 1: 2,4-дихлор-6-изопропокси-пиримидин



К раствору *i*-PrOH (344,04 мг, 5,72 ммоль, 438,27 мкл, 1,05 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли NaH (261,69 мг, 6,54 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В указанный выше раствор добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (1 г, 5,45 ммоль, 625,00 мкл, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Остаток разбавляли водой (150 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 50/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 100/1, R_f = 0,20), получая смесь 4,6-дихлор-2-изопропокси-пиримидина (347 мг, неочищенный) и 2,4-дихлор-6-изопропокси-пиримидина (173 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,00 (s, 1H), 5,35-5,23 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 207,1, 209,1 [M+H]⁺.

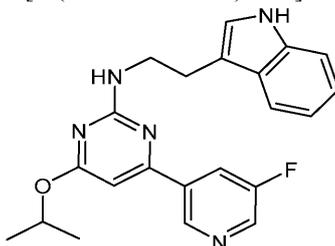
Стадия 2: 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин



К раствору (2-(1H-индол-3-ил)этанамин (680,92 мг, 4,25 ммоль, 2,2 экв.) и 2,4-дихлор-6-изопропокси-пиримидина (100 мг, 482,96 мкмоль, 0,25 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (749,01 мг, 5,80 ммоль, 1,01 мл, 3,0 экв.) и 4,6-дихлор-2-изопропокси-пиримидин (200 мг, 965,92 мкмоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 26°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_{f1} = 0,55, R_{f2} = 0,45), получая 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин (90 мг, 220,37 мкмоль, выход 11,4%, чистота 81,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 1,33 (d, J=5,3 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 331,1, 332,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин (1-72)

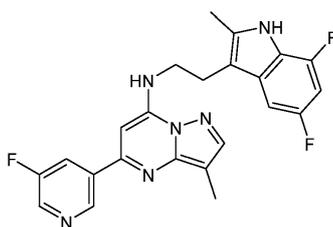


4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин (90,00 мг, 220,37 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (62,10 мг, 440,73 мкмоль, 2 экв.), Cs₂CO₃ (215,40 мг, 661,10 мкмоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (16,12 мг, 22,04 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,6 мл). Герметизированную трубку нагревали при 120°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия с HCl, колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 37%-67%, 12 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 4-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин (52,48 мг, 104,79 мкмоль, выход 47,5%, чистота 100,0%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,75 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,92 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,15 (t, J=6,5 Гц, 2H), 1,36 (d, J=6,3 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,2 [M+H]⁺.

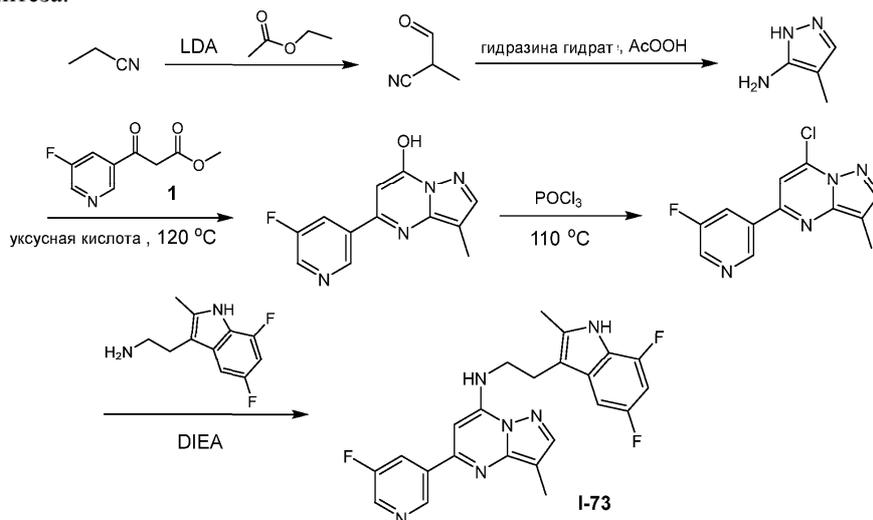
Пример 72.

Синтез I-73



I-73

Схема синтеза:



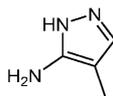
Стадия 1: 2-метил-3-оксо-пропаннитрил



К раствору DIPA (1,84 г, 18,16 ммоль, 2,57 мл, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в н-гексане, 7,63 мл, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при -65°C в течение 30 мин. В указанную выше смесь по каплям добавляли раствор пропаннитрила (1 г, 18,16 ммоль, 1,30 мл, 1 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при -65°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. По каплям добавляли раствор этилформиата (1,41 г, 19,06 ммоль, 1,53 мл, 1,05 экв.) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при -65°C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,45) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. раствора HCl (50 мл) при -65°C, экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-метил-3-оксо-пропаннитрил (1,1 г, неочищенный) получали в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,60 (s, 1H), 3,54 (d, J=7,5 Гц, 1H), 1,55 (s, 3H).

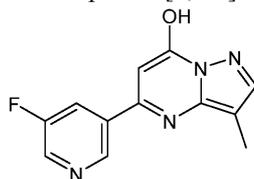
Стадия 2: 4-метил-1Н-пиразол-5-амин



К раствору 2-метил-3-оксо-пропаннитрила (1,1 г, 13,24 ммоль, 1 экв.) в EtOH (12 мл) добавляли AcOH (1,39 г, 23,17 ммоль, 1,32 мл, 1,75 экв.) и гидразин (550,00 мг, 17,16 ммоль, 620,77 мкл, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,10$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли NaHCO₃ раствор (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,75$), получая соединение 4-метил-1Н-пиразол-5-амин (230 мг, 2,37 ммоль, выход 17,9%, неочищенный) в виде масла желтого цвета.

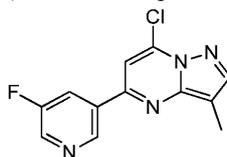
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,13 (s, 1H), 1,94-1,92 (m, 3H).

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



К раствору метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (400 мг, 1,99 ммоль, 1 экв.) в AcOH (6 мл) добавляли 4-метил-1Н-пиразол-5-амин (230 мг, 2,37 ммоль, 1,19 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (500 мг, неочищенный) получали в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 245,2 [M+H]⁺.

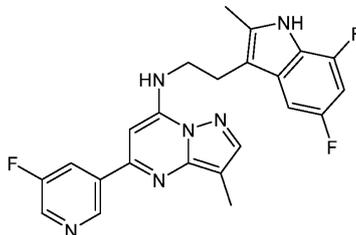
Стадия 4: 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (500 мг, 655,14 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления POCl₃. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$), получая 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (145 мг, 552,02 мкмоль, выход 84,3%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,60 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=1,8, 9,3 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,47 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 262,9, 264,9 [M+H]⁺.

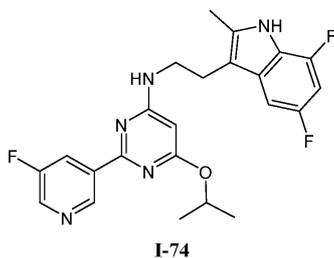
Стадия 5: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(2,5,7-трифтор-1Н-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-73)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (40 мг, 152,28 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (157,45 мг, 1,22 ммоль, 212,19 мкл, 8,0 экв.) и 2-(5,7-дифтор-2-метил-1Н-индол-3-ил)этанамин (54,87 мг, 182,74 мкмоль, 1,2 экв., соль щавелевой кислоты). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 42%-62%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая соединение 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(2,5,7-трифтор-1Н-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (15,56 мг, 27,91 мкмоль, выход 18,3%, чистота 98,6%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

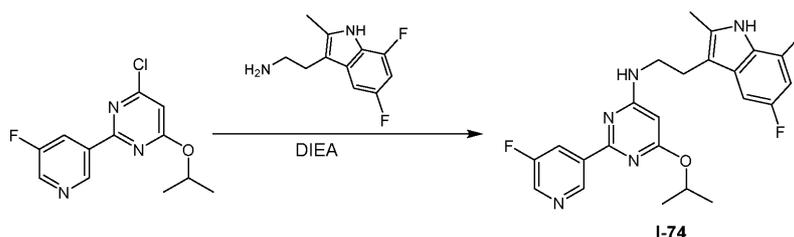
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,00 (dd, $J=2,2, 9,3$ Гц, 1H), 6,44 (ddd, $J=2,2, 9,5, 11,2$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,00 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 73.
Синтез I-74



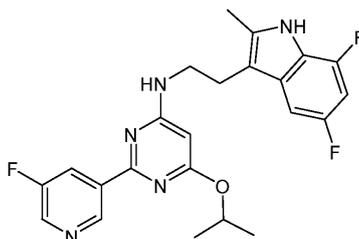
I-74

Схема синтеза:



I-74

Стадия 1: N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин-4-амин (I-74)

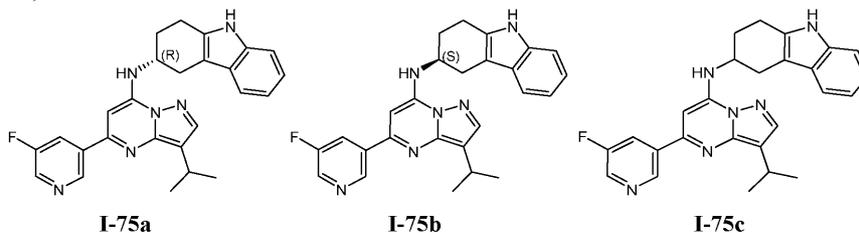


4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин (90 мг, 322,77 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (145,37 мг, 484,15 мкмоль, 1,5 экв, соль шавелевой кислоты) и DIEA (333,71 мг, 2,58 ммоль, 449,75 мкл, 8 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Герметизированную трубку нагревали при 150°C в течение 6 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,50$) и затем повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин-4-амин (26,48 мг, 48,07 мкмоль, выход 14,9%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,71 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,99 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,97 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,2$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 74.

Синтез I-75a, I-75b и I-75c

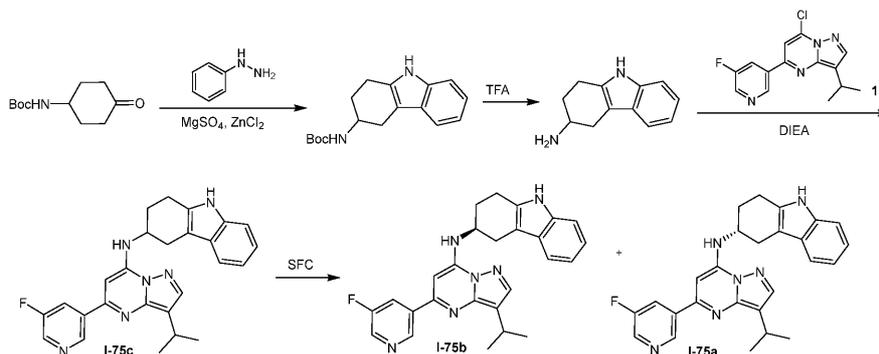


I-75a

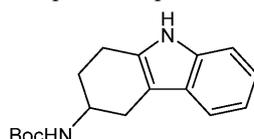
I-75b

I-75c

Схема синтеза:



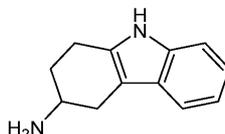
Стадия 1: трет-бутил N-(2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил)карбамат



К раствору трет-бутил N-(4-оксоциклогексил)карбамата (1 г, 4,69 ммоль, 1,00 мл, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли $MgSO_4$ (564,38 мг, 4,69 ммоль, 1 экв.) и фенилгидразин (507,05 мг, 4,69 ммоль, 460,96 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 28°C в течение 2 ч. Затем $MgSO_4$ отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученное коричневое масло растворяли в толуоле (20 мл), добавляли $ZnCl_2$ (3,20 г, 23,44 ммоль, 5 экв.), смесь нагревали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,30), получая соединение трет-бутил N-(2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил)карбамат (700 мг, 1,96 ммоль, выход 41,7%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,33 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,23 (td, $J=0,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,57-2,31 (m, 2H), 1,93-1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 231,1 $[M-t-Bu+H]^+$.

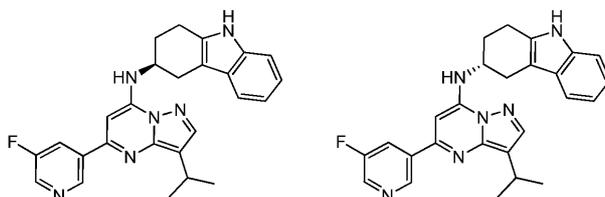
Стадия 2: 2,3,4,9-Тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



К раствору трет-бутил N-(2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил)карбамата (700 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2,0 мл, 13,81 экв.). Смесь перемешивали при 28°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли водой (30 мл), pH доводили до 10 с помощью 1% раствора NaOH. Смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (400 мг, 1,80 ммоль, выход 92,3%, чистота 84,0%) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,80 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,81 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 187,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (3S)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-75b) и (3R)-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-75a)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (153,06 мг, 515,96 мкмоль, 1,0 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (200,05 мг, 1,55 ммоль, 269,60 мкл, 3,0 экв.) и

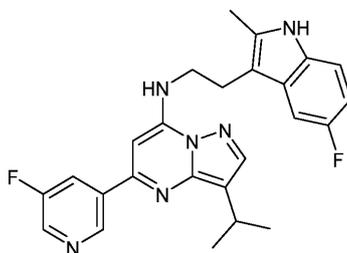
2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин (145,09 мг, 654,35 мкмоль, 1,27 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,80). Соединения разделяли посредством SFC (условия: колонка: AD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 45%-45%, мин). Раствор после разделения концентрировали, получая неочищенные продукты, которые очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая энантиомер (36,18 мг, 65,79 мкмоль, выход 12,8%, чистота 100,0%, соль 3HCl) (R_t = 4,768 мин, ee% = 100,0 и $[\alpha]_D^{29}$ = -3,430 (i-PrOH, c = 0,107 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 8,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,08-6,93 (m, 3H), 4,63 (s, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,18-2,93 (m, 3H), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 441,2 [M+H]⁺; и другой энантиомер (36,49 мг, 66,36 мкмоль, выход 12,9%, чистота 100,0%, соль 3HCl) (R_t = 5,778 мин, ee% = 96,4 и $[\alpha]_D^{29}$ = +3,121 (i-PrOH, c = 0,104 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,73 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,04 (dt, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 3H), 2,43-2,24 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 441,3 [M+H]⁺.

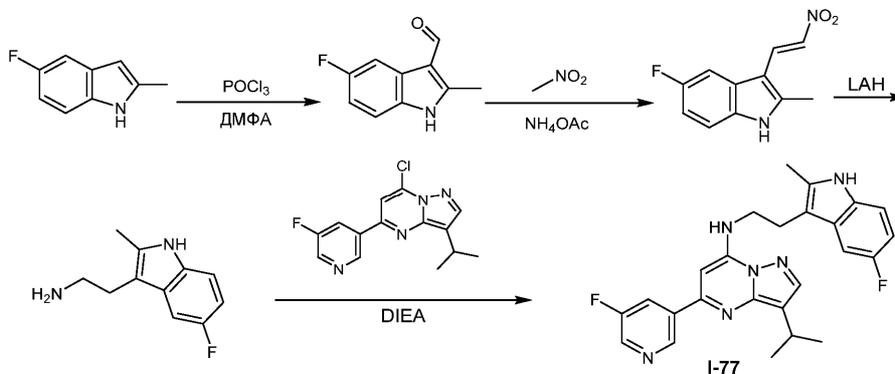
Пример 75.

Синтез I-77

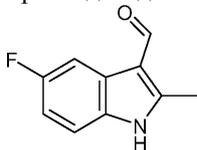


I-77

Схема синтеза:



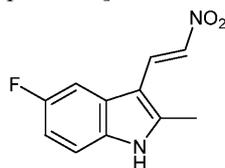
Стадия 1: 5-фтор-2-метил-1Н-индол-3-карбальдегид



К ДМФА (40 мл) по каплям добавляли POCl₃ (4,11 г, 26,82 ммоль, 2,49 мл, 2 экв.) при -20°C в течение периода времени 10 мин в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 1 ч, к указанному выше раствору добавляли 5-фтор-2-метил-1Н-индол (2 г, 13,41 ммоль, 1 экв.), при этом температуру поддерживали ниже -20°C. Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством насыщенного водного NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1 /0 до 1/1, ТСХ : ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,67), получая 5-фтор-2-метил-1Н-индол-3-карбальдегид (1,3 г, 5,73 ммоль, выход 42,7%, чистота 78,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

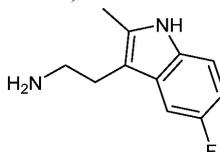
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,17 (s, 1H), 8,39 (ушир. s, 1H), 7,93 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,08-6,89 (m, 1H), 2,75 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 178,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-фтор-2-метил-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол



К раствору 5-фтор-2-метил-1H-индол-3-карбальдегида (1,1 г, 4,85 ммоль, 1 экв.) в нитрометане (45 мл) добавляли NH_4OAc (1,12 г, 14,54 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления нитрометана. Остаток подвергали экстракции EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-фтор-2-метил-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол (0,92 г, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ЭР-ЖХМС m/z 221,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин

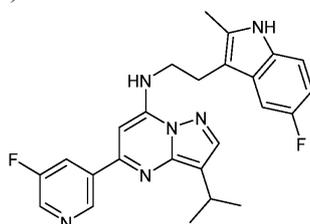


К раствору 5-фтор-2-метил-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индола (1,40 г, 6,36 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли ЛАН (1 М, 31,79 мл, 5 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (10 мл) и затем гасили путем последовательного добавления воды (1,4 мл), 10% NaOH (1,4 мл) и воды (4,2 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, смесь фильтровали через целит.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (1,0 г, неочищенный) в виде масла желтого цвета, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,14 (dd, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,72 (td, $J=5,0, 9,1$ Гц, 1H), 2,85-2,74 (m, 4H), 2,33 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 192,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: N-[2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (I-77)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (64,30 мг, 216,75 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (140,07 мг, 1,08 ммоль, 188,77 мкл, 5 экв.) и 2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (50 мг, 260,10 мкмоль, 1,2 экв.) смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления *i*-PrOH, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Колонка: Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 7 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(5-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (17,49 мг, 31,46 мкмоль, выход 14,5%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=2,3, 9,8$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=4,4, 8,6$ Гц, 1H), 6,59 ($J=2,4, 9,0$ Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 76.
Синтез I-78

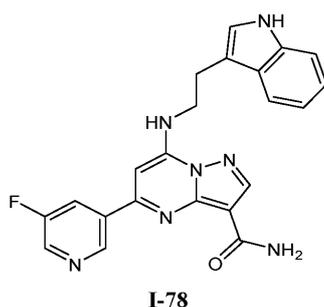
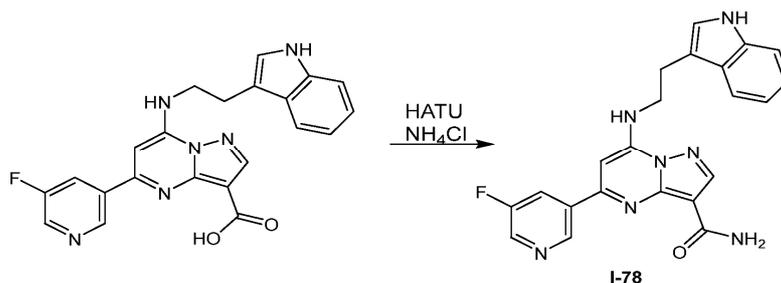
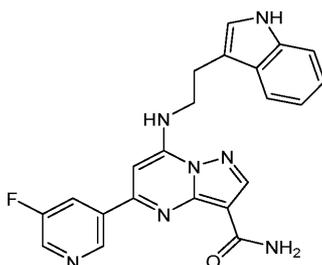


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (I-78)



Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (35 мг, 84,05 мкмоль, 1 экв.), HATU (63,92 мг, 168,10 мкмоль, 2 экв.), DIEA (32,59 мг, 252,16 мкмоль, 43,92 мкл, 3 экв.) и NH₄Cl (13,49 мг, 252,16 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 36%-56%, 10 мин), лиофилизировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (16,47 мг, 31,08 мкмоль, выход 37,0%, чистота 99,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,98 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,22 (t, J=5,6 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 416,2 [M+H]⁺.

Пример 77.
Синтез I-79

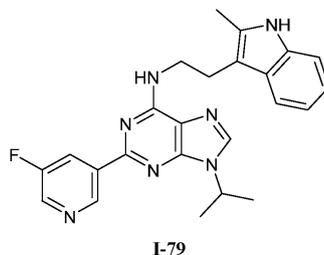
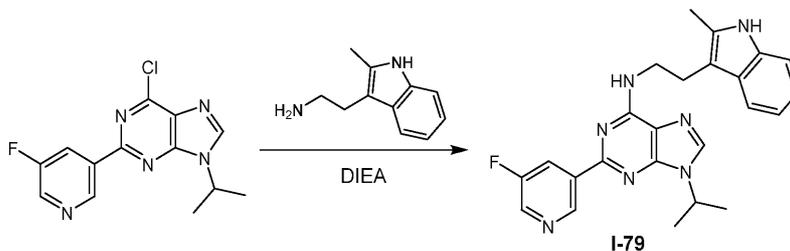
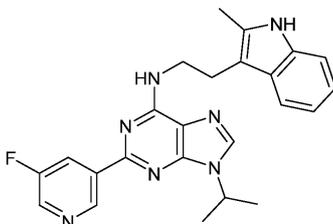


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]пурин-6-амин (1-79)



Смесь 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (52,08 мг, 171,40 мкмоль, 1 экв.), 2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (29,87 мг, 171,40 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (66,46 мг, 514,21 мкмоль, 89,57 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) перемешивали при 55°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 42%-72%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-N-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]пурин-6-амин (18,99 мг, 34,91 мкмоль, выход 20,4%, чистота 99,1%, 3 соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,27-9,11 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 5,13-5,00 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,11 (t, J=6,53 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,73 (d, J=6,53 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 430,2 [M+H]⁺.

Пример 78.

Синтез I-80

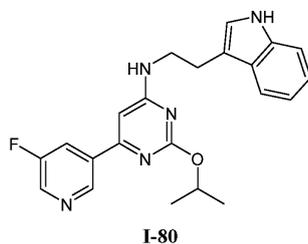
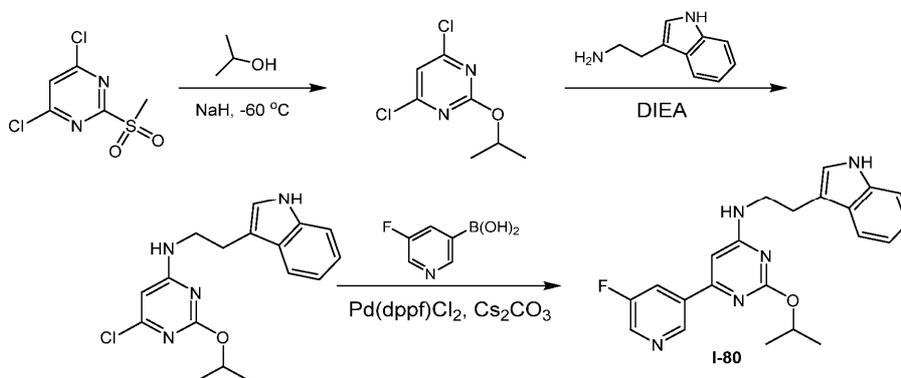
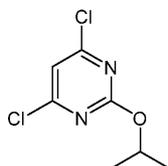


Схема синтеза:



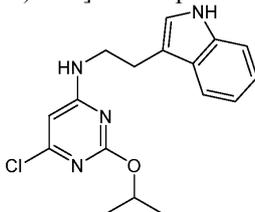
Стадия 1: 4,6-дихлор-2-изопропокси-пиримидин



К суспензии NaN (248,00 мг, 6,20 ммоль, 60% в минеральном масле, 1,41 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли *i*-PrOH (277,91 мг, 4,62 ммоль, 354,03 мкл, 1,05 экв.) в ледяной бане и N₂. После перемешивания в течение 30 мин, суспензию охлаждали до -60°C и по каплям добавляли 4,6-дихлор-2-метилсульфонил-пиримидин (1 г, 4,40 ммоль, 625,00 мкл, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) и поддерживали температуру ниже -55°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -55°C. Реакционную смесь медленно вливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 4,6-дихлор-2-изопропокси-пиримидин (565 мг, 2,56 ммоль, выход 58,2%, чистота 94%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,02-6,96 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 206,9, 208,9 [M+H]⁺.

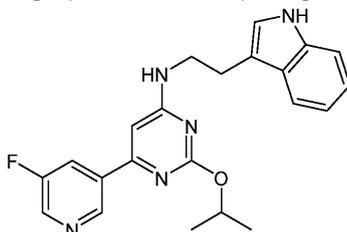
Стадия 2: 6-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-изопропокси-пиримидин-4-амин



К раствору 4,6-дихлор-2-изопропокси-пиримидина (200 мг, 907,96 мкмоль, 0,5 экв.) в *i*-PrOH (6 мл) добавляли DIEA (704,07 мг, 5,45 ммоль, 948,88 мкл, 3,0 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (329,00 мг, 2,05 ммоль, 1,13 экв.). Смесь перемешивали при 26°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая 6-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-изопропокси-пиримидин-4-амин (290 мг, 841,57 мкмоль, выход 46,3%, чистота 96%) в виде масла желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,24 (dt, J=1,0, 7,6 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,26-5,17 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,08 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,35 (d, J=6,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 330,9, 332,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-изопропокси-пиримидин-4-амин (I-80)



6-Хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-изопропокси-пиримидин-4-амин (90 мг, 261,18 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (92,00 мг, 652,94 мкмоль, 2,5 экв.), Cs₂CO₃ (255,29 мг, 783,53 мкмоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (19,11 мг, 26,12 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в воде (1,2 мл) и 1,4-диоксане (6 мл).

Герметизированную трубку нагревали при 120°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl, колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 25%-55%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-изопропокси-пиримидин-4-амин (43,81 мг, 87,48 мкмоль, выход 33,5%, чистота 100%, 3 соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD+Na₂CO₃) δ ppm 8,92 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,09 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,38-5,26 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,09 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,40 (d, J=5,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,0 [M+H]⁺.

Пример 79.
Синтез I-81

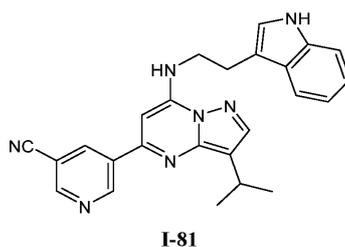
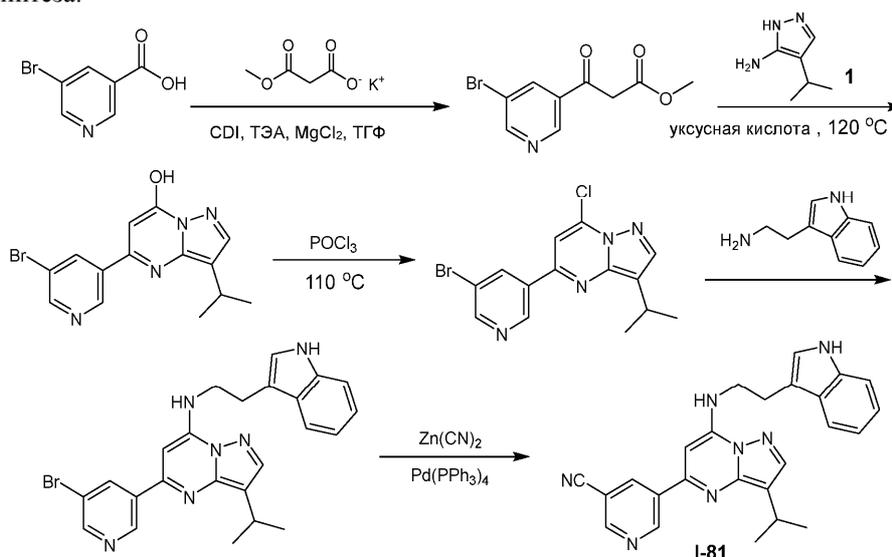
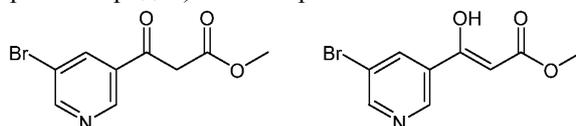


Схема синтеза:



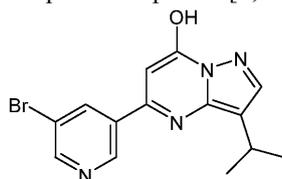
Стадия 1: метил-3-(5-бром-3-пиридил)-3-оксо-пропаноат



Смесь 5-бромпиридин-3-карбоновой кислоты (1 г, 4,95 ммоль, 1 экв.) и CDI (1,20 г, 7,43 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч, добавляли ТЭА (500,93 мг, 4,95 ммоль, 689,03 мкл, 1 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем добавляли (3-метокси-3-оксопропаноил)оксикалий(1+) (1,55 г, 9,90 ммоль, 2 экв.) и MgCl₂ (942,66 мг, 9,90 ммоль, 406,32 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 11 ч. Доводили pH реакционной смеси до 2 с помощью 2 н. HCl, экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 10/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,58), получая метил-3-(5-бром-3-пиридил)-3-оксо-пропаноат (554 мг, 1,50 ммоль, выход 30,4%, чистота 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,07-9,06 (m, 1H), 8,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,76 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,42 (t, J=2,0 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 259,9, 261,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол

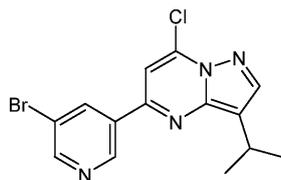


Смесь метил-3-(5-бром-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (300 мг, 813,74 мкмоль, 1 экв.) и 4-изопропил-1H-пиразол-5-амина (122,23 мг, 976,49 мкмоль, 1,2 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (450 мг, неочищенный) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,99-8,88 (m, 1H), 8,74-8,73 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 7,79 (s, 1H),

3,21-3,20 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 333,0, 335,0 [M+H]⁺.

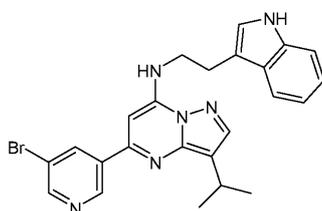
Стадия 3: 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 5-(5-бром-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (450 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (8,2 г, 53,48 ммоль, 4,97 мл, 39,60 экв.) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 10/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,58), получая 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (331 мг, 847,20 мкмоль, выход 62,7%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,79 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (t, J=2,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 1,45 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 350,9, 352,9 [M+H]⁺.

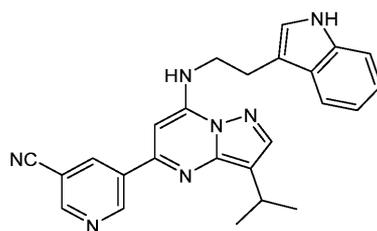
Стадия 4: 5-(5-бром-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



Смесь 5-(5-бром-3-пиридил)-7-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 153,57 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (36,91 мг, 230,36 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (59,54 мг, 460,71 мкмоль, 80,25 мкл, 3 экв.) в i-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,28), получая 5-(5-бром-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (70 мг, 117,80 мкмоль, выход 76,7%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,77 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,84 (q, J=6,0 Гц, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 474,9, 476,9 [M+H]⁺.

Стадия 5: 5-[7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (I-81)



Смесь 5-(5-бром-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (70 мг, 117,80 мкмоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (13,61 мг, 11,78 мкмоль, 0,1 экв.) и Zn(CN)₂ (27,67 мг, 235,60 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин), получая 5-[7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридин-3-карбонитрил (18,46 мг, 43,72 мкмоль, выход 37,1%, 99,819% чистота) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,87 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,18 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 422,0 [M+H]⁺.

Пример 80.

Синтез I-82a, I-82b и I-82c

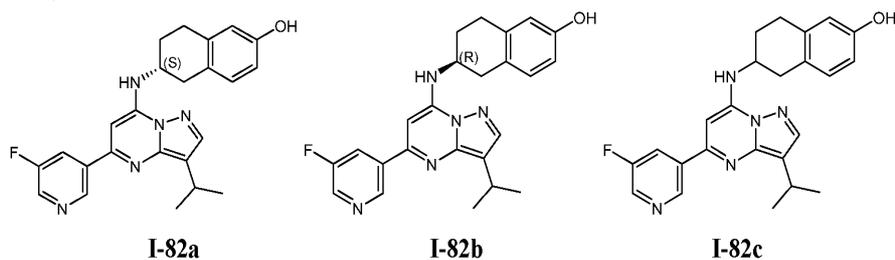
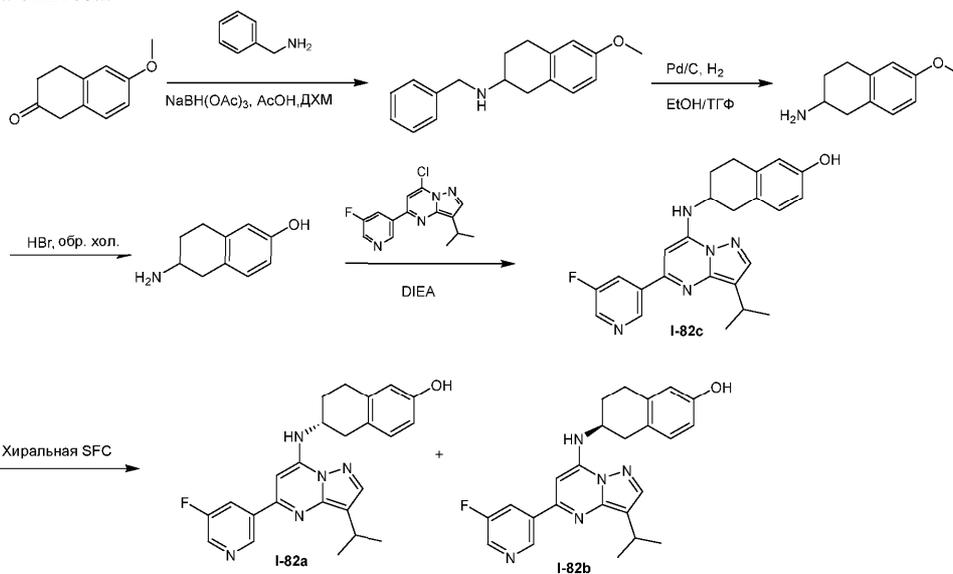
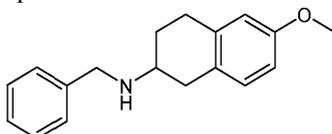


Схема синтеза:



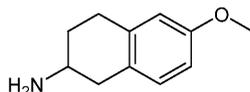
Стадия 1: N-Бензил-6-метокси-тетралин-2-амин



К раствору 6-метокситетралин-2-она (300 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли фенолметанамин (182,43 мг, 1,70 ммоль, 185,58 мкл, 1 экв.), AcOH (102,23 мг, 1,70 ммоль, 97,37 мкл, 1 экв.) и NaBH(OAc)₃ (541,24 мг, 2,55 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Добавляли вод. NaOH (I M, 20 мл) и смесь подвергли экстракции ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,67), получая N-бензил-6-метокситетралин-2-амин (255 мг, 883,18 мкмоль, выход 51,88%, чистота 92,6%) в виде масла коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,38-7,28 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=2,5, 8,3 Гц, 1H), 6,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 268,2 [M+H]⁺.

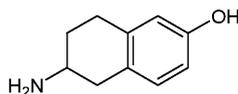
Стадия 2: 6-метокситетралин-2-амин



К раствору N-бензил-6-метокси-тетралин-2-амина (255 мг, 883,18 мкмоль, 1 экв.) в безводном EtOH (10 мл) и безводном ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 255 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и продували посредством H₂ 3 раза. Смесь перемешивали в H₂ (50 psi) при 50°C в течение 8 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт 6-метокситетралин-2-амин (210 мг, 874,40 мкмоль, выход 99,0%, чистота 73,8%) в виде черного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 6,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,74-3,71 (m, 3H), 3,10 (ddt, J=3,3, 5,1, 10,2 Гц, 1H), 2,93 (dd, J=4,1, 15,5 Гц, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,49 (dd, J=9,8, 15,5 Гц, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 178,3 [M+H]⁺.

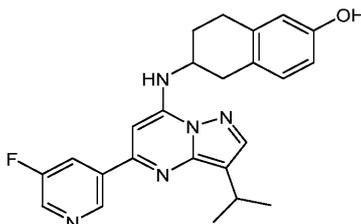
Стадия 3: 2-аминотетралин-6-ол



Раствор 6-метокситетралин-2-амина (210 мг, 874,39 мкмоль, 1 экв.) в растворе HBr (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт 2-аминотетралин-6-ол (195 мг, 350,66 мкмоль, выход 40,10%, чистота 43,9%, HBr) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,06 (dd, J=5,1, 15,4 Гц, 1H), 2,86 (dd, J=5,1, 8,2 Гц, 2H), 2,71 (dd, J=10,1, 15,4 Гц, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 164,2 [M+H]⁺.

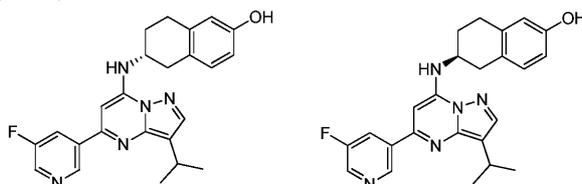
Стадия 4: 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 337,09 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (130,70 мг, 1,01 ммоль, 176,14 мкл, 3 экв.) и 2-аминотетралин-6-ол (150,39 мг, 404,51 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением в атмосфере N₂. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Добавляли H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,60), получая 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (78 мг, 184,97 мкмоль, выход 54,9%, чистота 99,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,36 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,93 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,61-6,53 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,09-1,86 (m, 2H), 1,40 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,0 [M+H]⁺.

Стадия 5: (2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (I-82b) и (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (I-82a)



2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (78 мг, 184,97 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством SFC (колонка: AD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; V%: 40%-40%, мин). Раствор после разделения концентрировали, получая неочищенные продукты, которые очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм/подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN/градиент: В от 55% до 85% в течение 12 мин/Скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая энантиомер (24,75 мг, 50,47 мкмоль, выход 27,3%, чистота 100%, 2HCl, SFC: T_R = 5,168 мин, ee = 100%, или [α]_D^{26,6} = 167,660) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,79 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,61-6,55 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,18 (dd, J=4,6, 15,4 Гц, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,07 (dq, J=5,5, 11,8 Гц, 1H), 1,38 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,0 [M+H]⁺; и другой энантиомер (26,47 мг, 53,98 мкмоль, выход 29,2%, чистота 100%, 2HCl, SFC: T_R = 5,742 мин, ee = 100%, или [α]_D^{26,8} = -167,394) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,78 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,30 (td, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,62-6,54 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,26 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,07 (tdd, J=5,6, 11,6, 17,7 Гц, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,0 [M+H]⁺.

Пример 81.
Синтез I-83

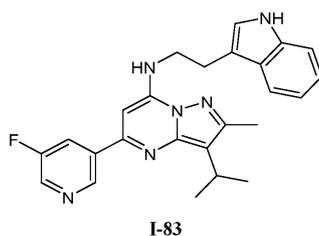
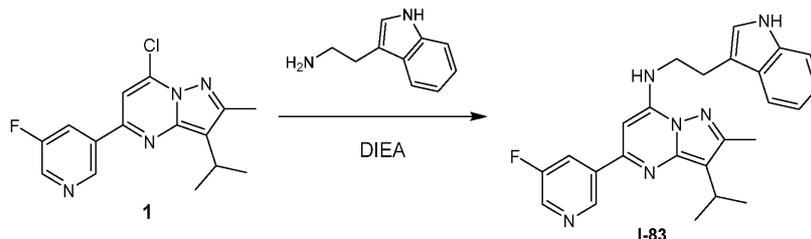
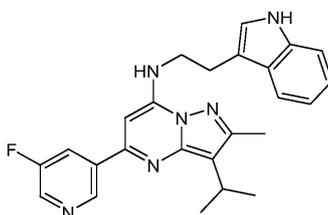


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-83)



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 160,79 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (25,76 мг, 160,79 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (62,34 мг, 482,37 мкмоль, 84,02 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 12 мин), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (41,24 мг, 76,67 мкмоль, выход 47,7%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,68 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,27 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,36 (d, J=7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 429,3 [M+H]⁺.

Пример 82.
Синтез I-84

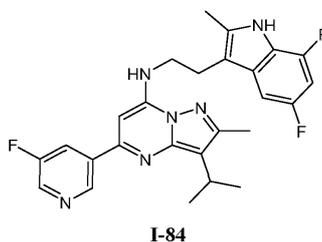
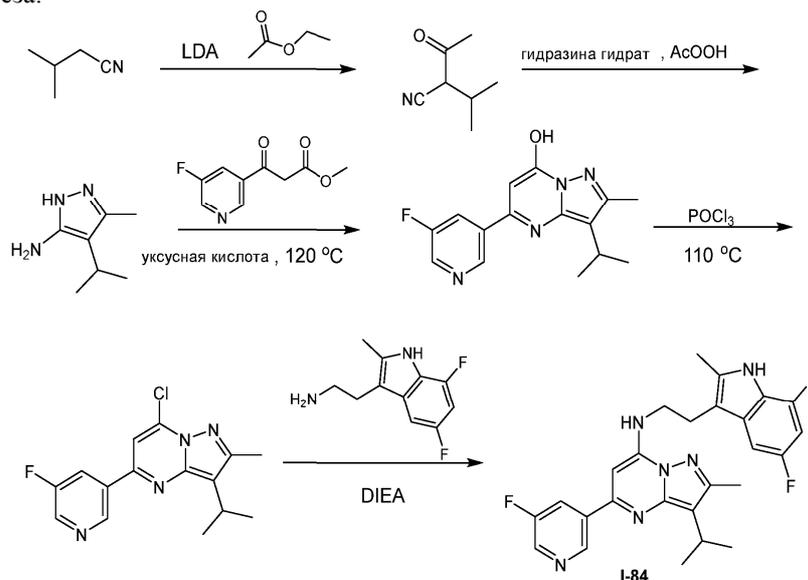


Схема синтеза:



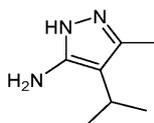
Стадия 1: 2-Ацетил-3-метил-бутаннитрил



К смеси DIPA (1,22 г, 12,03 ммоль, 1,70 мл, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в ТГФ, 5,05 мл, 1,05 экв.) по каплям при -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 15 мин, затем нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -78 °С, по каплям добавляли 3-метилбутаннитрил (1 г, 12,03 ммоль, 1,27 мл, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и перемешивали при -78 °С в течение 15 мин. По каплям добавляли раствор этилацетата (1,11 г, 12,63 ммоль, 1,24 мл, 1,05 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,74) показала, что образовалось одно новое пятно. Смесь гасили 2 н. HCl (10 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×3), промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,74), получая 2-ацетил-3-метил-бутаннитрил (661 мг, 4,22 ммоль, выход 35,1%, чистота 80,0%) в виде масла желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,32 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,09-1,05 (m, 3H); ЭР-ЖХМС: правильной массы не было найдено.

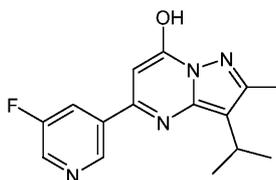
Стадия 2: 4-изопропил-3-метил-1H-пиразол-5-амин



Смесь 2-ацетил-3-метил-бутаннитрила (750,00 мг, 4,79 ммоль, 1 экв.), гидразина гидрат (311,96 мг, 6,23 ммоль, 302,87 мкл, 1,3 экв.) и AcOH (503,76 мг, 8,39 ммоль, 479,77 мкл, 1,75 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли нас. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объемные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-изопропил-3-метил-1H-пиразол-5-амин (560 мг, 3,62 ммоль, выход 75,5%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,82-2,69 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 140,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ол

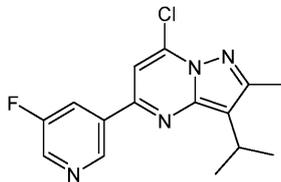


Смесь 4-изопропил-3-метил-1H-пиразол-5-амин (502,05 мг, 3,25 ммоль, 0,8 экв.) и метил-3-(5-

фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (816,33 мг, 4,06 ммоль, 1 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (1,2 г, неочищенный) в виде твердого вещества пурпурного цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,68-8,66 (m, 1H), 8,14-8,08 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 3H), 1,37 (d, J=7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 287,2 [M+H]⁺.

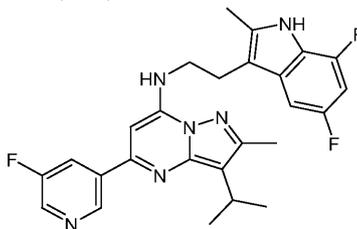
Стадия 4: 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (1,2 г, 4,19 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (16,3 г, 106,31 ммоль, 9,88 мл, 25,36 экв.) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,75), получая 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (381 мг, 1,23 ммоль, выход 29,2%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,48 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 305,0 [M+H]⁺.

Стадия 5: N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-84)

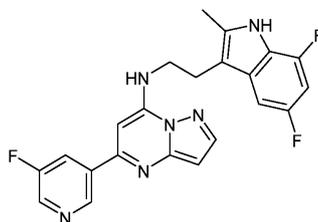


Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 160,79 мкмоль, 1 экв.), 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (33,80 мг, 160,79 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (62,34 мг, 482,36 мкмоль, 84,02 мкл, 3 экв.) в i-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 58%-78%, 10 мин), получая N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-2-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (32,01 мг, 54,45 мкмоль, выход 33,9%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,75 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,46-6,39 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,36 (d, J=7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 479,3 [M+H]⁺.

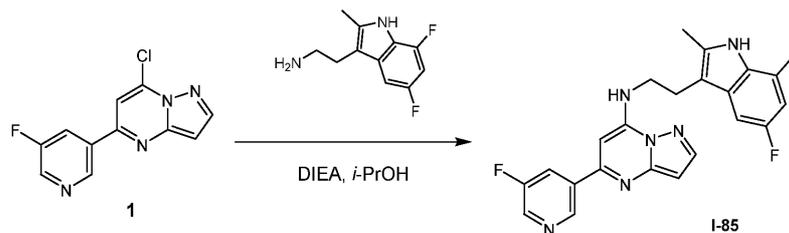
Пример 83.

Синтез I-85

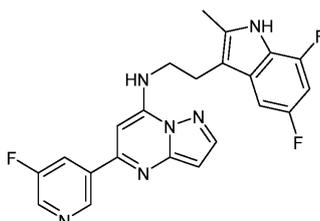


I-85

Схема синтеза:



Стадия 1: N-(2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-85)



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (40 мг, 147,68 мкмоль, 1 экв.), 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (60 мг, 153,73 мкмоль, 1,04 экв., 2 щавелевой кислоты) и DIEA (60,00 мг, 464,24 мкмоль, 80,86 мкл, 3,14 экв.) в i-PrOH (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 19 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-52%, 12 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая

N-(2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (22,94 мг, 43,14 мкмоль, выход 29,2%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,71 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,59 (td, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,44 (ddd, J=2,4, 9,6, 11,2 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,13 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 423,2 [M+H]⁺.

Пример 84.

Синтез I-86

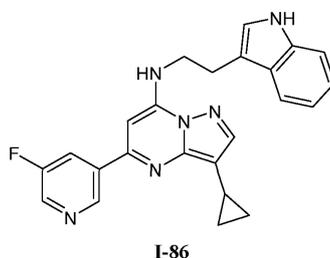
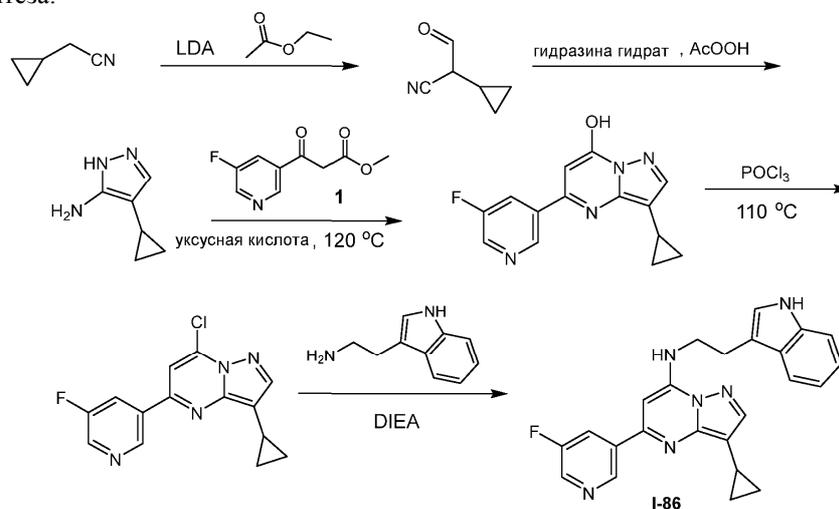
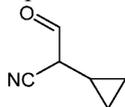


Схема синтеза:



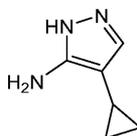
Стадия 1: 2-циклопропил-3-оксо-пропаннитрил



К раствору DIPA (3,74 г, 36,98 ммоль, 5,23 мл, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в н-гексане, 15,53 мл, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. К указанной выше смеси по каплям добавляли раствор 2-циклопропилацетонитрила (3 г, 36,98 ммоль, 3,42 мл, 1 экв.) в ТГФ (15 мл). Затем смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин в атмосфере N_2 . По каплям добавляли раствор этилформиата (2,88 г, 38,88 ммоль, 3,13 мл, 1,05 экв.) в ТГФ (15 мл) и перемешивали при -78°C в течение 40 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 25°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,50$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. раствора HCl (50 мл) при 0°C , экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,50$), получая соединение 2-циклопропил-3-оксо-пропаннитрил (3,4 г, неочищенный) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,61 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,01-3,84 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H).

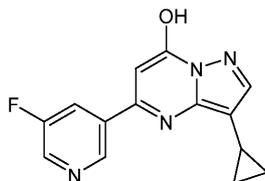
Стадия 2: 4-циклопропил-1H-пиразол-5-амин



К раствору 2-циклопропил-3-оксо-пропаннитрила (3,4 г, 31,16 ммоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли AcOH (3,27 г, 54,52 ммоль, 3,12 мл, 1,75 экв.) и гидразин (1,30 г, 40,50 ммоль, 1,46 мл, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,10$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли раствором NaHCO_3 (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 10/1, $R_f = 0,70$), получая 4-циклопропил-1H-пиразол-5-амин (1,7 г, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,04 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 2H), 0,49-0,41 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z не был обнаружен желаемый МС.

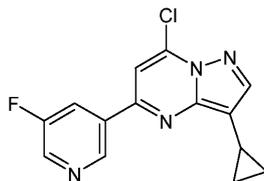
Стадия 3: 3-циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ол



К раствору метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (500 мг, 2,49 ммоль, 1 экв.) в AcOH (6 мл) добавляли 4-циклопропил-1H-пиразол-5-амин (370,54 мг, 3,01 ммоль, 1,21 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ол (830 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,25 (td, $J=2,2, 9,7$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 2,05 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,73-0,64 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 271,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 7-хлор-3-циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

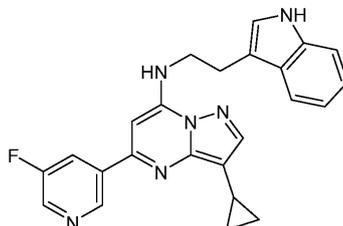


Раствор 3-циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ола (830 мг, 3,07 ммоль, 1 экв.) в POCl_3 (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, $R_f = 0,40$), получая соединение 7-хлор-3-

циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (290 мг, 924,12 мкмоль, выход 30,1%, чистота 92,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,09 (s, 1H), 8,60 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,20 (td, $J=2,1, 9,4$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,17 (tt, $J=5,2, 8,4$ Гц, 1H), 1,11-1,03 (m, 2H), 1,02-0,95 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 289,0, 291,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 3-Циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-86)

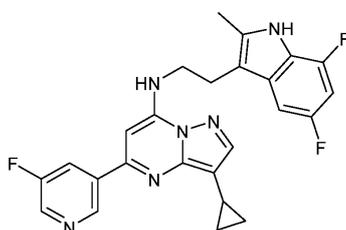


К раствору 7-хлор-3-циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (45 мг, 143,40 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (55,60 мг, 430,19 мкмоль, 74,93 мкл, 3,0 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (29,87 мг, 186,42 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl, колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 3-циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (40,50 мг, 77,61 мкмоль, выход 54,1%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,73 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,15 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 412,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

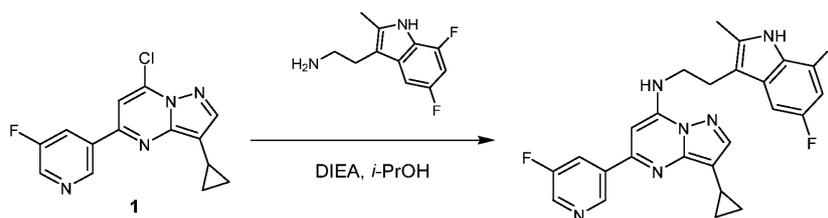
Пример 85.

Синтез I-87



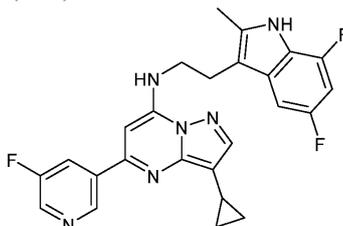
I-87

Схема синтеза:



I-87

Стадия 1: 3-циклопропил-N-(2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-87)



Смесь 7-хлор-3-циклопропил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (40 мг, 127,46 мкмоль, 1 экв.), 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (54,72 мг, 140,21 мкмоль, 1,1 экв., 2 щавелевой кислоты) и DIEA (0,055 г, 425,56 мкмоль, 74,12 мкл, 3,34 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 19 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, полу-

чая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN; В%: 45%-75%, 12 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 3-циклопропил-N-(2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (22,33 мг, 37,39 мкмоль, выход 29,3%, чистота 95,7%, 3HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=2,0, 9,2 Гц, 1H), 6,49-6,35 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,96 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,10 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,07-0,94 (m, 2H), 0,79-0,67 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 463,2 [M+H]⁺.

Пример 86.

Синтез I-88

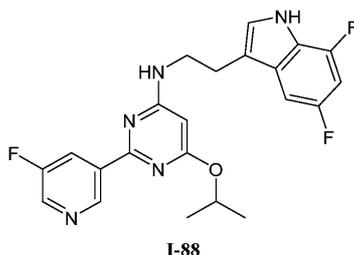
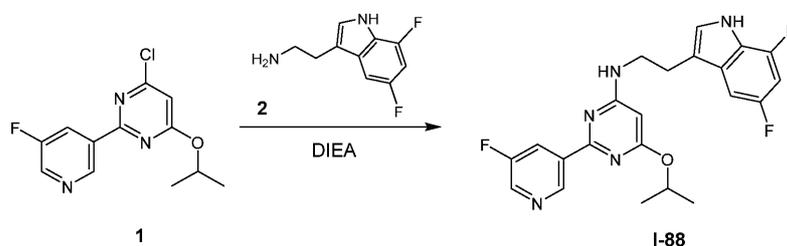
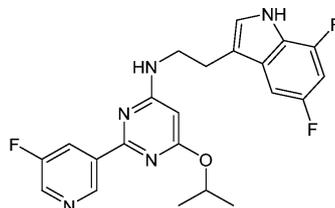


Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин-4-амин (I-88)



4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин (55 мг, 172,59 мкмоль, 1 экв.), 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин (50,31 мг, 225,64 мкмоль, 1,31 экв.) и DIEA (66,92 мг, 517,77 мкмоль, 90,19 мкл, 3,0 экв.) в i-PrOH (3 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Герметизированную трубку нагревали при 125°C в течение 6 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 65% - 95%, 12 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин-4-амин (15,59 мг, 28,70 мкмоль, выход 16,6%, чистота 98,81%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,76 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (dd, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 6,66 (t, J=9,9 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,06 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,39 (d, J=6,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 428,2 [M+H]⁺.

Пример 87.

Синтез I-89

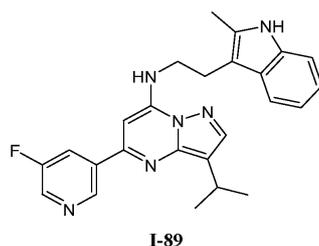
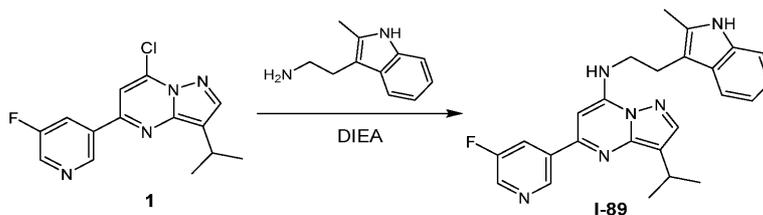
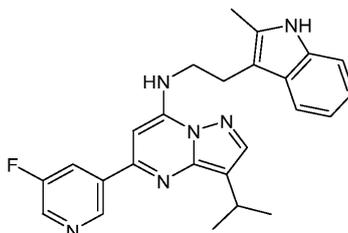


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-89)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (40 мг, 132,08 мкмоль, 1 экв.) и 2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (34,52 мг, 198,13 мкмоль, 1,5 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (51,21 мг, 396,25 мкмоль, 69,02 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 47%-72%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (47,07 мг, 86,87 мкмоль, выход 65,8%, чистота 99,3%, 3HCl) в виде твердого вещества красного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,68 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,69 (dquin, J=1,3, 7,0 Гц, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 429,3 [M+H]⁺.

Пример 88.

Синтез I-90

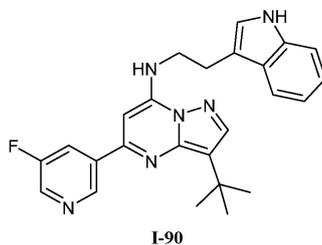
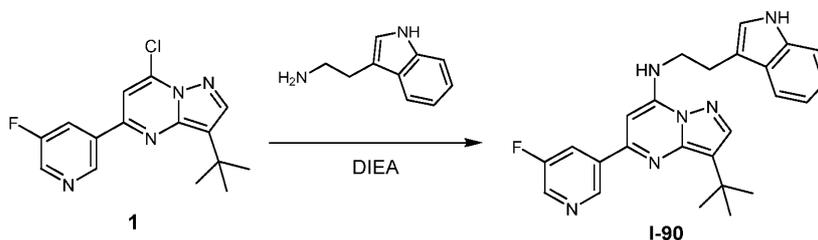
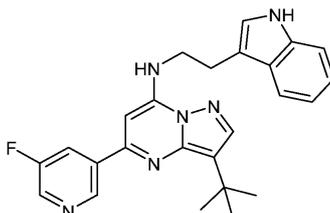


Схема синтеза:



Стадия 1: 3-трет-бутил-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-90)



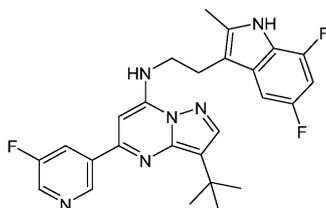
К раствору 3-трет-бутил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (40 мг, 128,63 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (30,91 мг, 192,95 мкмоль, 1,5 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (49,87 мг, 385,89 мкмоль, 67,21 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70%-90%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-трет-бутил-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (42,66 мг, 78,86 мкмоль, выход 61,3%, чистота 99,4%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 10,82 (ушир. s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,67 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,04 (ушир. s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,83 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,11 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 429,3 [M+H]⁺.

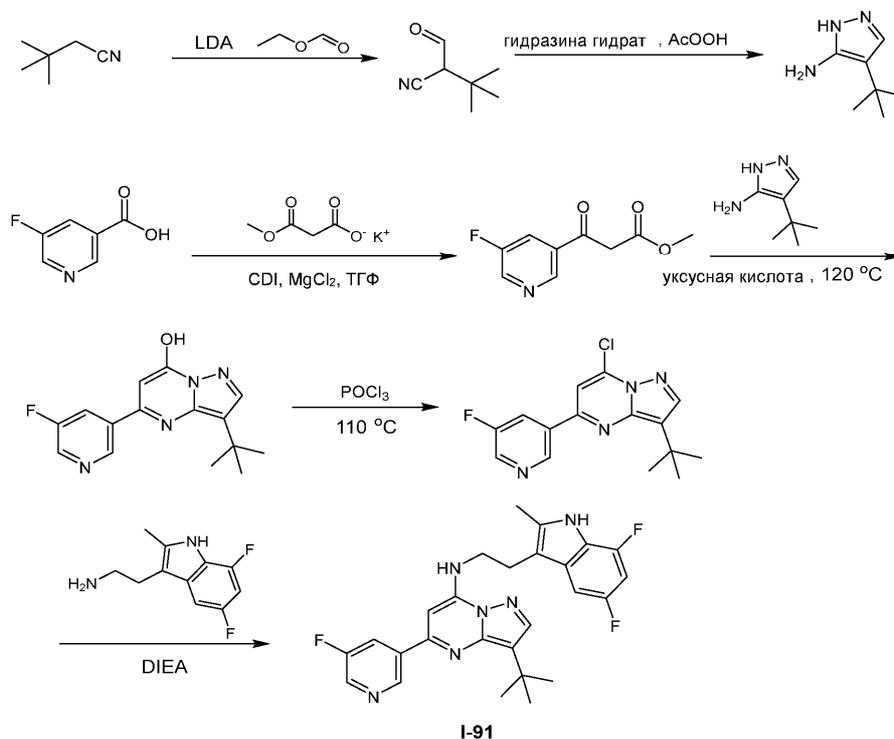
Пример 89.

Синтез I-91



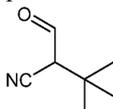
I-91

Схема синтеза:



I-91

Стадия 1: 2-формил-3,3-диметил-бутаннитрил

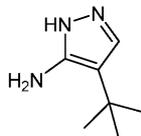


К смеси DIPА (833,20 мг, 8,23 ммоль, 1,16 мл, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 3,46 мл, 1,05 экв.) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -78°C, по каплям добавляли растворенный в ТГФ (15 мл, безводном) 3,3-диметилбутаннитрил (800 мг, 8,23 ммоль, 12,66 мл, 1 экв.) и перемешивали при -78°C в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор этилформиата (640,46 мг, 8,65 ммоль, 695,40 мкл, 1,05 экв.) в ТГФ (15 мл, безводном) и перемешивали при -78°C в течение 40 мин, затем смесь нагревали до 5-14°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,34) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления 1 н. раствора HCl (50) мл at -78°C, экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали

с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,34$), получая указанный продукт 2-формил-3,3-диметил-бутаннитрил (750 мг, 5,39 ммоль, выход 65,5%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,66 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,27 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 1,23 (s, 9H).

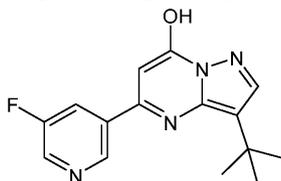
Стадия 2: 4-трет-бутил-1H-пиразол-5-амин



Смесь 2-формил-3,3-диметил-бутаннитрила (750 мг, 5,39 ммоль, 1 экв.), гидразина (224,65 мг, 7,01 ммоль, 253,56 мкл, 1,3 экв.) и АсОН (566,71 мг, 9,44 ммоль, 539,73 мкл, 1,75 экв.) в ЕтОН (20 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 80-90°C (с обратным холодильником) в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,55$) показала, что большинство исходного вещества было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (20 мл), pH доводили до 9-10 с помощью твердого NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 4-трет-бутил-1H-пиразол-5-амин (750 мг, 5,39 ммоль, выход 99,9%, чистота неочищенного вещества) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

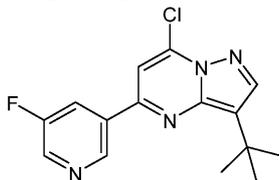
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,12 (s, 1H), 1,30 (s, 9H).

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



К раствору метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (1,08 г, 5,37 ммоль, 1 экв.) в АсОН (20 мл) добавляли 4-трет-бутил-1H-пиразол-5-амин (747,23 мг, 5,37 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, получая неочищенный продукт 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (1,46 г, 5,36 ммоль, выход 100,0%, неочищенный) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

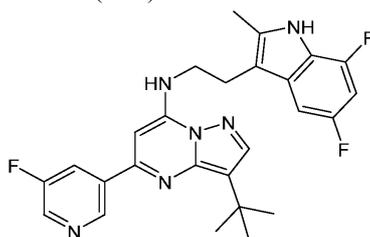
Стадия 4: 3-трет-бутил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



Смесь 3-трет-бутил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (1,67 г, 5,83 ммоль, 1 экв.) в POCl_3 (37,81 г, 246,59 ммоль, 22,92 мл, 42,28 экв.) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли ДХМ (50 мл×2) и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,48$), получая указанный продукт 3-трет-бутил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (950 мг, 3,05 ммоль, выход 52,4%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,13 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 1,56 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 305,1, 307,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 3-трет-бутил-N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-91)

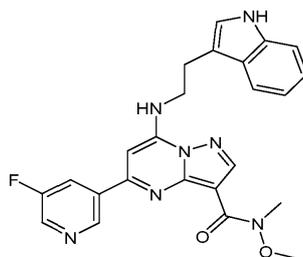


К раствору 3-трет-бутил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (40 мг, 128,63 мкмоль, 1 экв.) и 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (57,93 мг, 192,95 мкмоль, 1,5 экв., щавелевая кислота) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (49,87 мг, 385,89 мкмоль, 67,21 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70%-90%, 12 мин) 3-трет-бутил-N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (34,14 мг, 57,39 мкмоль, выход 44,6%, чистота 98,8%, 3HCl) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,21 (s, 1H), 9,06-8,98 (m, 1H), 8,66 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,13-8,01 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,22 (dd, J=2,1, 9,6 Гц, 1H), 6,76 (ddd, J=2,2, 9,6, 11,4 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,71 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 479,3 [M+H]⁺.

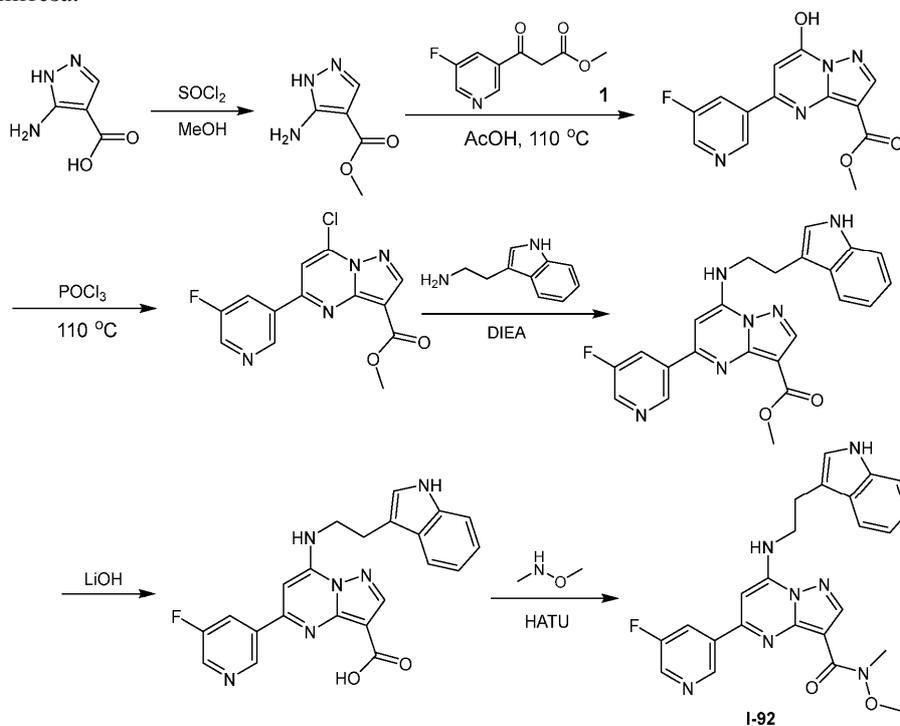
Пример 90.

Синтез I-92

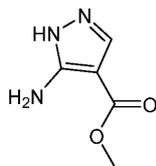


I-92

Схема синтеза:



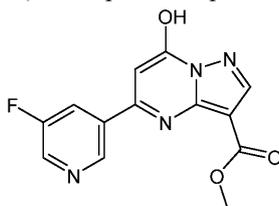
Стадия 1: метил 5-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилат



Раствор 5-амино-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (1 г, 7,87 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 40 мл, 20,34 экв.) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая метил-5-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилат (1,4 г, 7,49 ммоль, выход 95,2%, чистота 95,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 3,84 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 142,2 [M+H]⁺.

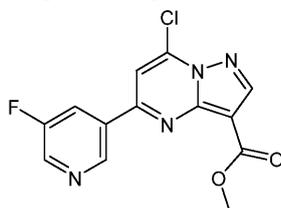
Стадия 2: метил 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат



К раствору метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-оксо-пропаноата (160 мг, 795,28 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (5 мл) добавляли метил-5-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилат (148,67 мг, 795,28 мкмоль, 1 экв., HCl). Смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (230 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,83 (s, 1H), 8,72 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,92 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 289,2 [M+H]⁺.

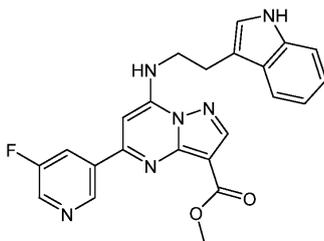
Стадия 3: метил 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат



Раствор метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (230 мг, 797,96 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир при скорости потока 30 мл/мин), получая метил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (180 мг, 516,50 мкмоль, выход 64,7%, чистота 88,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,93 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 307,1, 309,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: метил 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1Н-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат

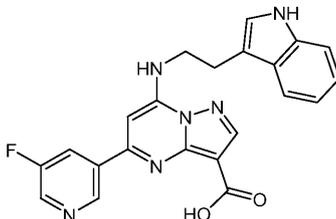


К раствору метил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (180 мг, 516,50 мкмоль, 1 экв.), 2-(1Н-индол-3-ил)этанамин (82,75 мг, 516,50 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (200,26 мг, 1,55 ммоль, 269,90 мкл, 3 экв.). Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1Н-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (120 мг, 242,55

мкмоль, выход 47,0%, чистота 87,0%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,84 (ушир. s, 1H), 7,15-7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,11-3,05 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

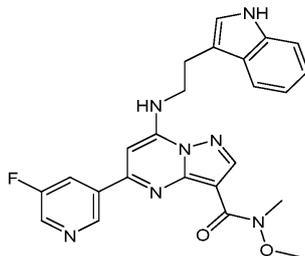
Стадия 5: 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота



К раствору метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (60 мг, 121,27 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл), ТГФ (2 мл) и воде (4 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (72,00 мг, 1,72 ммоль, 14,15 экв.) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 84,05 мкмоль, выход 69,3%, чистота 70,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,90 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-N-метокси-N-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (I-92)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 84,05 мкмоль, 1 экв.) и N-метоксиметанамина (12,30 мг, 126,08 мкмоль, 1,5 экв., HCl) в ДХМ (5 мл) добавляли НАТУ (47,94 мг, 126,08 мкмоль, 1,5 экв.) и ТЭА (17,01 мг, 168,10 мкмоль, 23,40 мкл, 2 экв.). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин). Желаемую фракцию упаривали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]-N-метокси-N-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (20,19 мг, 35,14 мкмоль, выход 41,8%, чистота 99,0%, 3HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,74 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,07 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (t, $J=5,7$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 460,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 91.
Синтез I-93

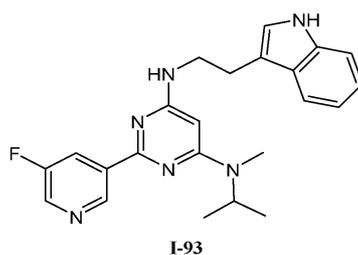
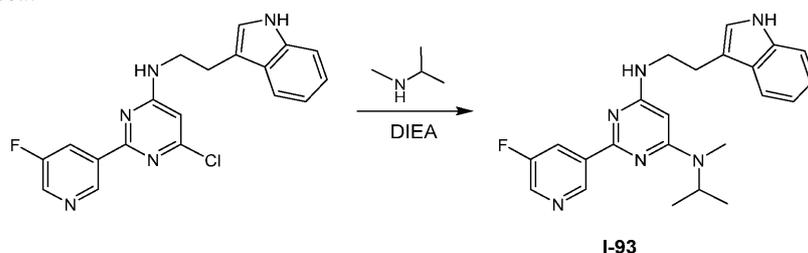
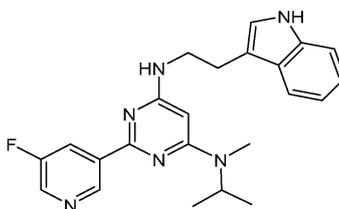


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N6-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N4-изопропил-N4-метил-пиримидин-4,6-диамин (I-93)



6-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (60 мг, 163,13 мкмоль, 1,0 экв.), N-метилпропан-2-амин (702,00 мг, 9,60 ммоль, 1 мл, 58,84 экв.) и DIEA (63,25 мг, 489,39 мкмоль, 85,24 мкл, 3,0 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Герметизированную трубку нагревали при 125°C в течение 10 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 22%-52%, 12 мин) и желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N6-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N4-изопропил-N4-метилпиримидин-4,6-диамин (19,96 мг, 49,25 мкмоль, выход 30,2%, чистота 99,80%, 3 соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD+Na₂CO₃) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,66 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,07 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 405,3 [M+H]⁺.

Пример 92.
Синтез I-94a

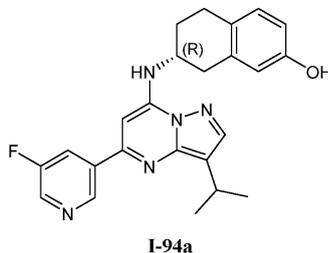
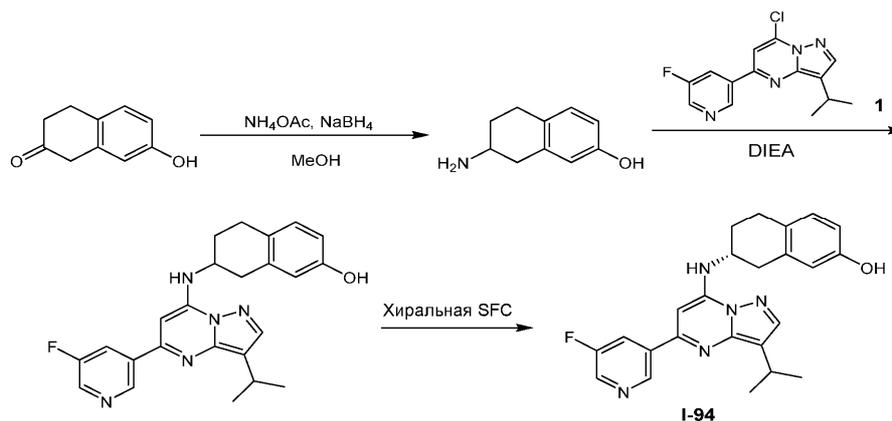
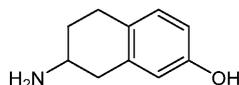


Схема синтеза:



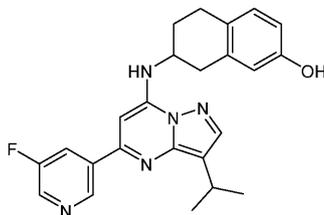
Стадия 1: 3-аминотетралин-6-ол



К раствору 7-гидрокситетралин-2-она (500 мг, 3,08 ммоль, 1 экв.) в безводном MeOH (5 мл) добавляли NH_4OAc (7,13 г, 92,49 ммоль, 30 экв.). После перемешивания в течение 5 ч добавляли NaBH_4 (349,88 мг, 9,25 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя. Добавляли H_2O (10 мл), смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл×2). The водный was adjusted by 3 н. HCl при pH 6-7, экстрагировали EtOAc (10 мл×2). pH водного раствора доводили до 6-7 с помощью 1 н. NaOH. Затем смесь лиофилизировали, получая твердое вещество. Твердое вещество растворяли в i-PrOH (10 мл). Полученную смесь фильтровали и концентрировали, получая 3-аминотетралин-6-ол (550 мг, 2,66 ммоль, выход 86,4%, чистота 79,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 6,91 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,06 (dd, $J=5,4, 15,5$ Гц, 1H), 2,89-2,73 (m, 3H), 2,17 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 164,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

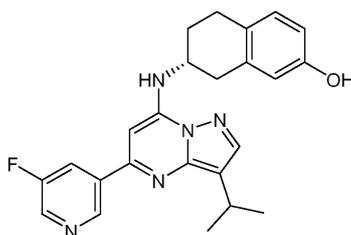
Стадия 2: 3-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 330,21 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (128,03 мг, 990,63 мкмоль, 172,55 мкл, 3 экв.) и 3-аминотетралин-6-ол (204,67 мг, 990,63 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали для удаления растворителя. Добавляли H_2O (10 мл), смесь подвергали экстракции EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,50), получая 3-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (63 мг, 138,83 мкмоль, выход 42,0%, чистота 92,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,56 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,45-8,37 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,66-6,56 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,03 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 1,44 (d, $J=7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (3R)-3-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (I-94)



3-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (100 мг, 220,37 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством SFC (колонка: Chiralcel OD 250×30 5μ; подвижная фаза: [0,1% NH₃.H₂O EtOH]; В%: 45%-45%, мин), получая указанный продукт (Rt = 3,922 мин), который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм/Подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN/Градиент: В от 50% до 80% в течение 10 мин/Скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-3-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]тетралин-6-ол (19,02 мг, 45,10 мкмоль, выход 20,47%, чистота 99,0%) ([α]_D²⁵ = -23,996) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,60 (dd, J=2,5, 8,3 Гц, 1H), 6,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,2[M+H]⁺.

Пример 93.

Синтез I-95

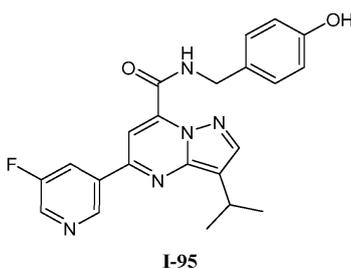
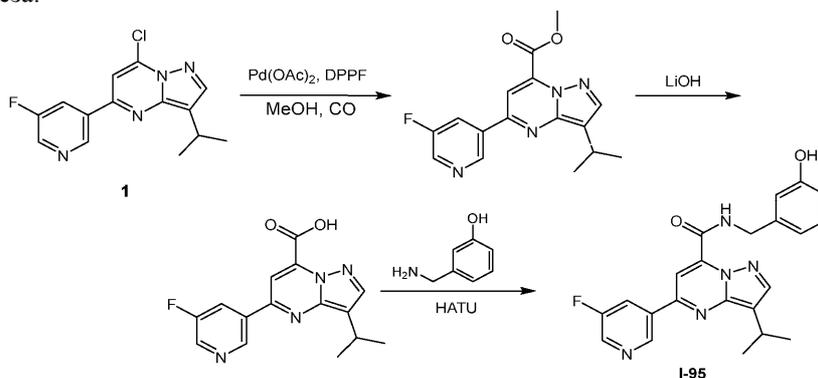
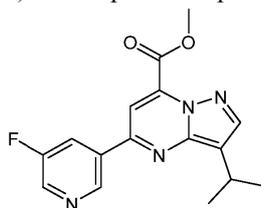


Схема синтеза:



Стадия 1: метил 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксилат

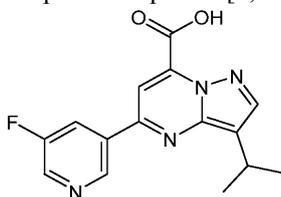


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (270 мг, 659,39 мкмоль, 1 экв., 71,0%) в ДМФА (10 мл) и MeOH (8 мл) добавляли Et₃N (333,62 мг, 3,30 ммоль, 458,90 мкл, 5,0 экв.), Pd(OAc)₂ (22,21 мг, 98,91 мкмоль, 0,15 экв.) и DPPF (54,83 мг, 98,91 мкмоль, 0,15 экв.). Смесь продували посредством CO (50 psi) три раза и перемешивали при 70°C в течение 24 ч в атмосфере CO (50 psi). Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,47), получая указанный продукт метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-

пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксилат (180 мг, 538,32 мкмоль, выход 81,6%, чистота 94,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,17 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=7,9, 17,9$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,22-4,00 (т, 3H), 3,47-3,45 (m, 1H), 1,47 (t, $J=7,4$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 315,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

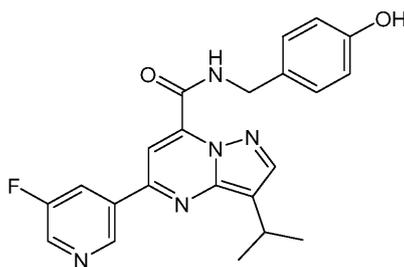
Стадия 2: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоновая кислота



К раствору метил-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксилата (180 мг, 538,32 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл), H_2O (5 мл) добавляли LiOH (128,92 мг, 5,38 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (20 мл), pH доводили до 3-4 с помощью 1 н. раствора HCl, экстрагировали ДХМ (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоновую кислоту (100 мг, 293,05 мкмоль, выход 54,4%, чистота 88,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,26 (td, $J=2,3, 9,3$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 3,59-3,35 (m, 1H), 1,49 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 301,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(3-гидроксифенил)метил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксамид (I-95)

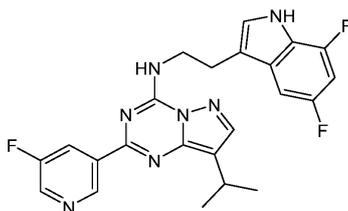


К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоновой кислоты (70 мг, 205,14 мкмоль, 1 экв.) и 3-(аминометил)фенола (50,53 мг, 410,27 мкмоль, 2,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли НАТУ (117,00 мг, 307,71 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (79,54 мг, 615,41 мкмоль, 107,19 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Объединенную реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 мм \times 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 47%-77%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(3-гидроксифенил)метил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксамид (16,16 мг, 33,78 мкмоль, выход 16,5%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,41 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 9,34-9,27 (m, 1H), 8,76 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,62-8,49 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,15 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,72-6,61 (m, 1H), 4,62 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 1,41 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

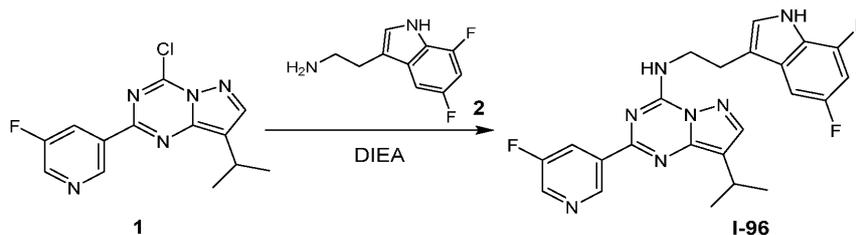
Пример 94.

Синтез I-96

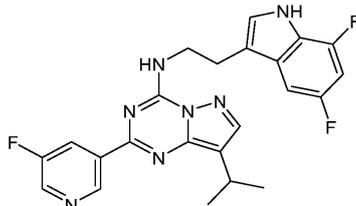


I-96

Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-96)



Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (40 мг, 137,12 мкмоль, 1 экв.), 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин (45,86 мг, 205,68 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (17,72 мг, 137,12 мкмоль, 23,88 мкл, 1 экв.) в i-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который промывали MeOH (10 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении, получая N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (18,95 мг, 41,98 мкмоль, выход 30,6%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 11,37 (s, 1H), 9,29 (t, J=1,6 Гц, 1H), 9,03-9,01 (m, 1H), 8,70 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 3,92 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,09 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 452,2 [M+H]⁺.

Пример 95.

Синтез I-97a

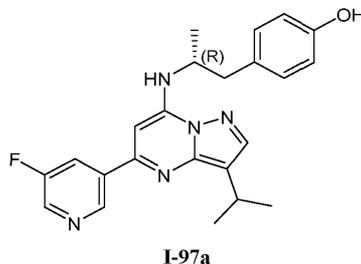
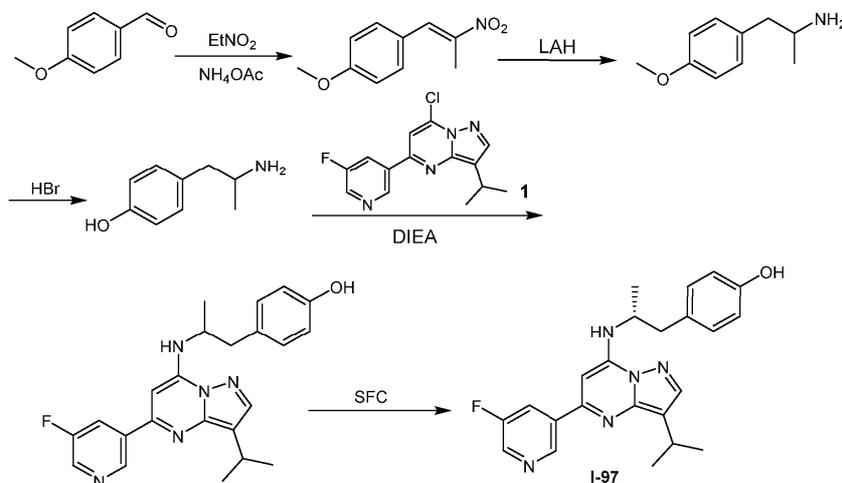
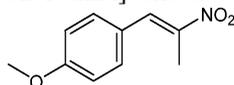


Схема синтеза:



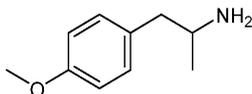
Стадия 1: 1-метокси-4-[(E)-2-нитропроп-1-енил]бензол



Смесь 4-метоксибенальдегида (5 г, 36,72 ммоль, 4,46 мл, 1 экв.), NH_4OAc (566,17 мг, 7,34 ммоль, 0,2 экв.) в EtNO_2 (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при 110°C в течение ещё 40 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 5/1, $R_f = 0,73$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 10/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 5/1, $R_f = 0,73$), получая 1-метокси-4-[(Е)-2-нитропроп-1-енил]бензол (3,7 г, 18,19 ммоль, выход 49,5%, чистота 95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 194,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

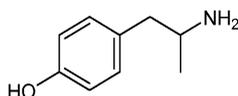
Стадия 2: 1-(4-метоксифенил)пропан-2-амин



Смесь 1-метокси-4-[(Е)-2-нитропроп-1-енил]бензола (1 г, 4,92 ммоль, 1 экв.) и ЛАН (1М в ТГФ, 14,75 мл, 3 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 14 ч. Смесь гасили водой (0,5 мл), 15% NaOH (0,5 мл) и воды (1,5 мл), смесь перемешивали в течение 3 ч при 20°C . Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-(4-метоксифенил)пропан-2-амин (800 мг, неочищенный) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,08 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 2H), 0,92 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 166,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

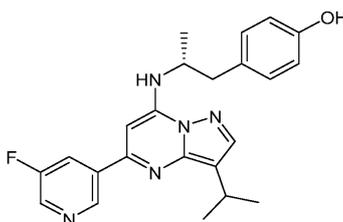
Стадия 3: 4-(2-аминопропил)фенол



Смесь 1-(4-метоксифенил)пропан-2-амина (1,2 г, 7,26 ммоль, 1 экв.) в растворе раствора HBr (8 мл) в H_2O (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл), pH доводили до 9 с помощью 15% NaOH , водный раствор подвергали экстракции EtOAc (20 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-(2-аминопропил)фенол (445 мг, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,00 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,73-6,70 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 1,07 (d, $J=6,4$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 152,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-[(2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]пропил]фенол (I-97)



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (100 мг, 330,21 мкмоль, 1 экв.), 4-(2-аминопропил)фенола (99,86 мг, 660,42 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (128,03 мг, 990,63 мкмоль, 172,55 мкл, 3 экв.) в $i\text{-PrOH}$ (10 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью SFC (колонка: CHIRALPAK AS-H 250 \times 30 5 μ ; подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 20%-20%, мин), получая 4-[(2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]пропил]фенол ($R_t = 4,781$ мин, 50 мг) и препаративная ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 мм \times 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 52%-62%, 12 мин), получая 4-[(2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]пропил]фенол (27,45 мг, 57,15 мкмоль, выход 17,3%, чистота 99,6%, 2HCl) ($[\alpha]_D^{25} = -90,432$) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,81-8,76 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,54 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,42 (ушир. s, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,04 (dd, $J=4,4, 13,6$ Гц, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 1,54 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,36 (t, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 96.
Синтез I-98a

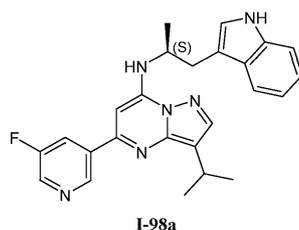
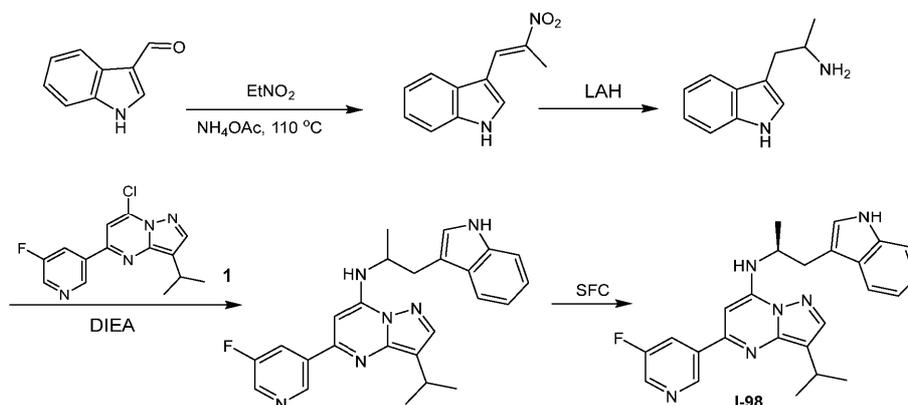
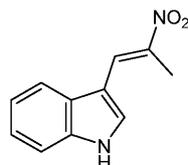


Схема синтеза:



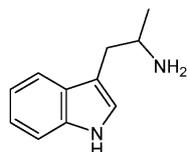
Стадия 1: 3-[(E)-2-нитропроп-1-енил]-1H-индол



Смесь 1H-индол-3-карбальдегида (5 г, 34,45 ммоль, 1 экв.), NH₄OAc (531,02 мг, 6,89 ммоль, 0,2 экв.) в нитроэтане (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 24 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,8) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь охлаждали до 0°C. Смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении, получая 3-[(E)-2-нитропроп-1-енил]-1H-индол (5,1 г, 25,22 ммоль, выход 73,2%, чистота 100%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 2,52 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 203,0 [M+H]⁺.

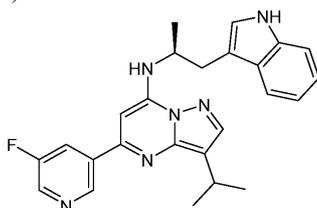
Стадия 2: 1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин



К раствору 3-[(E)-2-нитропроп-1-енил]-1H-индола (1 г, 4,95 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли ЛАН (1М в ТГФ, 14,84 мл, 3 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), гасили водой (0,5 мл), 15% NaOH (0,5 мл), водой (1,5 мл), перемешивали в течение 3 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (1,3 г, 3,73 ммоль, выход 75,4%, чистота 50%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,56-7,53 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 1,15-1,10 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 175,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метил-этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-98)

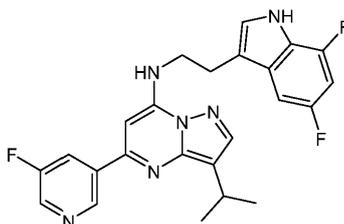


Смесь 1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амина (172,61 мг, 495,32 мкмоль, 1,5 экв.), 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 330,21 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (42,68 мг, 330,21 мкмоль, 57,52 мкл, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза, смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (SiO₂, ПЭ/ЕтОАс = 10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,55) и дополнительно отделяли посредством SFC (колонка: OD (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃/H₂O EtOH]; В%: 30%-30%, мин), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метил-этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (Rt = 3,870 мин, 30 мг), который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - АСN]; В%: 50% - 80%, 12 мин), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-1-метил-этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (16,33 мг, 29,93 мкмоль, выход 9,1%, чистота 98,6%, 3HCl) ([α]_D²⁵ = -261,788) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,67 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 3,28 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 1,64 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,34 (t, J=7,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 429,3 [M+H]⁺.

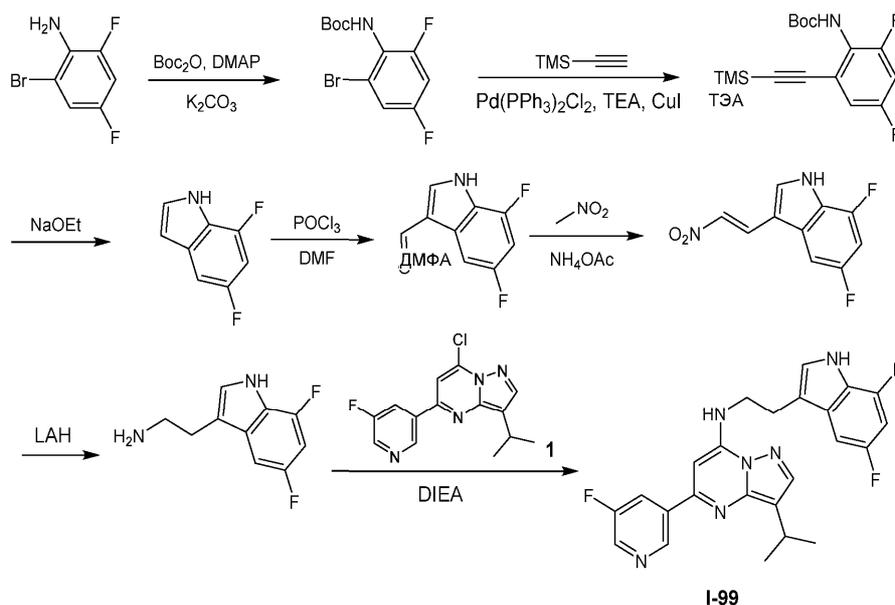
Пример 97.

Синтез I-99



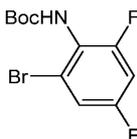
I-99

Схема синтеза:



I-99

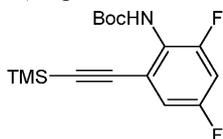
Стадия 1: трет-бутил N-(2-бром-4,6-дифтор-фенил)карбамат



Смесь 2-бром-4,6-дифтор-анилина (10 г, 48,08 ммоль, 1 экв.), Vos_2O (31,48 г, 144,23 ммоль, 33,13 мл, 3 экв.), DMAP (587,34 мг, 4,81 ммоль, 0,1 экв.) в ТГФ (100 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeOH (100 мл), добавляли K_2CO_3 (19,93 г, 144,23 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К неочищенной смеси добавляли воду (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 10/1, R_f = 0,36), получая трет-бутил N-(2-бром-4,6-дифтор-фенил)карбамат (12,5 г, 40,57 ммоль, выход 84,3%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,10 (td, $J=2,3, 7,7$ Гц, 1H), 6,86-6,77 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 1,43 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 251,9, 253,9 [M-t-Bu+H] $^+$.

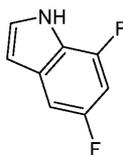
Стадия 2: трет-бутил N-[2,4-дифтор-6-(2-триметилсилилэтинил)фенил]карбамат



Смесь трет-бутил N-(2-бром-4,6-дифтор-фенил)карбамата (4 г, 12,98 ммоль, 1 экв.), этинил(триметил)силана (1,91 г, 19,47 ммоль, 2,70 мл, 1,5 экв.), ТЭА (3,94 г, 38,95 ммоль, 5,42 мл, 3,0 экв.), CuI (247,24 мг, 1,30 ммоль, 0,1 экв.) и Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (455,60 мг, 649,10 мкмоль, 0,05 экв.) в ДМФА (80 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили путем добавления воды (300 мл), затем экстрагировали EtOAc (200 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 20/1, R_f = 0,31), получая трет-бутил N-[2,4-дифтор-6-(2-триметилсилилэтинил)фенил]карбамат (3,0 г, 8,20 ммоль, выход 63,2%, чистота 89,0%) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,00-6,93 (m, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,26 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 270,1 [M-t-Bu+H] $^+$.

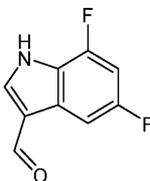
Стадия 3: 5,7-дифтор-1H-индол



К раствору EtOH (150 мл) медленно добавляли Na (1,51 г, 65,64 ммоль, 8 экв.). После перемешивания в течение 1 ч при 15°C , когда Na полностью растворился, к смеси добавляли трет-бутил N-[2,4-дифтор-6-(2-триметилсилилэтинил)фенил]карбамат (3,0 г, 8,20 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. к остатку добавляли воду (100 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,17), получая 5,7-дифтор-1H-индол (600 мг, 3,68 ммоль, выход 44,8%, чистота 94,0%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,09 (dd, $J=2,0, 9,0$ Гц, 1H), 6,74 (dt, $J=2,1, 10,2$ Гц, 1H), 6,60-6,47 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z не был найден.

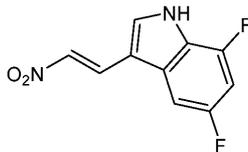
Стадия 4: 5,7-дифтор-1H-индол-3-карбальдегид



К раствору ДМФА (18 мл) по каплям добавляли POCl_3 (1,13 г, 7,37 ммоль, 684,54 мкл, 2,0 экв.) при -20°C в течение периода времени 10 мин в атмосфере N_2 . Через 1 ч к указанному выше раствору добавляли 5,7-дифтор-1H-индол (600 мг, 3,68 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл), при этом температуру поддерживали ниже -20°C . Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,40$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления NaHCO_3 (100 мл) при 0°C , экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,40$), получая 5,7-дифтор-1H-индол-3-карбальдегид (500 мг, 2,35 ммоль, выход 63,7%, чистота 85,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ ppm 11,72 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=2,4, 9,0$ Гц, 1H), 7,02 (ddd, $J=2,2, 9,4, 11,3$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 182,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

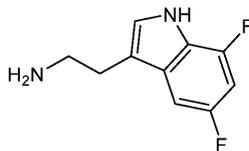
Стадия 5: 5,7-дифтор-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол



К раствору 5,7-дифтор-1H-индол-3-карбальдегида (500 мг, 2,35 ммоль, 1 экв.) в нитрометане (15 мл) добавляли NH_4OAc (542,57 мг, 7,04 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления нитрометана. Остаток разбавляли в EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 1/1, $R_f = 0,70$), получая 5,7-дифтор-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол (420 мг, 1,82 ммоль, выход 77,4%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,23 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,76-7,57 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,91-6,78 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 225,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

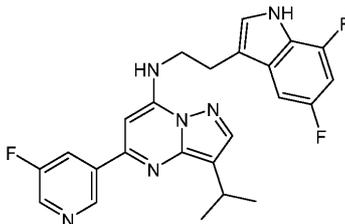
Стадия 6: 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин



К раствору 5,7-дифтор-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индола (420 мг, 1,82 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли ЛАН (1M в ТГФ, 6,36 мл, 3,5 экв.) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, $R_f = 0,04$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и образовалось новое пятно. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (75 мл), гасили добавлением воды (0,25 мл), вод. NaOH (0,25 мл, 10% в воде), вода (0,75 мл) при 0°C in sequence. После перемешивания в течение 20 мин, смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин (320 мг, 1,44 ммоль, выход 78,9%, чистота 88,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,18 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=2,1, 9,4$ Гц, 1H), 6,70 (ddd, $J=2,3, 9,5, 11,3$ Гц, 1H), 2,94-2,82 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 197,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (I-99)



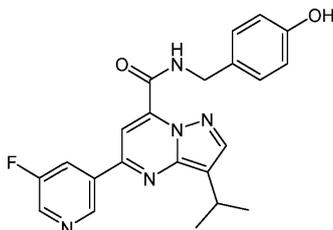
К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (40 мг, 132,08 мкмоль, 1 экв.), 2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этанамин (44,17 мг, 198,13 мкмоль, 1,5 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (85,35 мг, 660,42 мкмоль, 115,03 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который

очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 20/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 20/1, $R_f = 0,48$), получая N-[2-(5,7-дифтор-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (30,31 мг, 66,35 мкмоль, выход 50,2%, чистота 98,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,82 (t, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,85 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,15 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,38 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 451,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

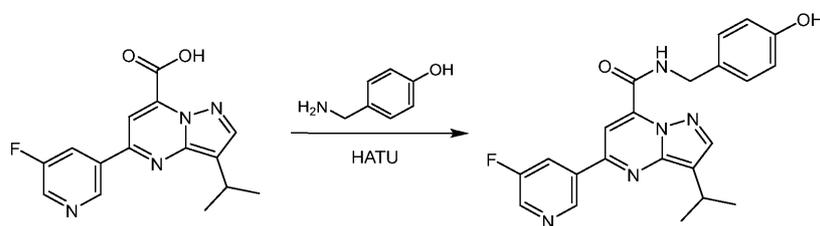
Пример 98.

Синтез I-100



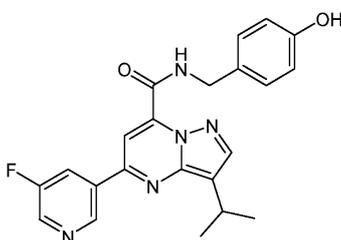
I-100

Схема синтеза:



I-100

Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(4-гидроксифенил)метил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-карбоксамид (I-100)

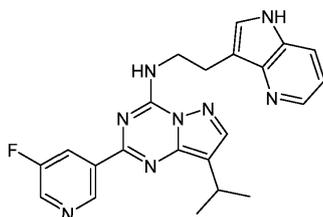


К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-карбоновой кислоты (40 мг, 130,54 мкмоль, 1 экв.) и 4-(аминометил)фенола (19,29 мг, 156,65 мкмоль, 1,2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли HATU (74,45 мг, 195,81 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (50,61 мг, 391,63 мкмоль, 68,21 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Объединенную реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 мм \times 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 47%-77%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(4-гидроксифенил)метил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-карбоксамид (14,42 мг, 29,79 мкмоль, выход 22,8%, чистота 98,8%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 9,35 (s, 1H), 8,77 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,69 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

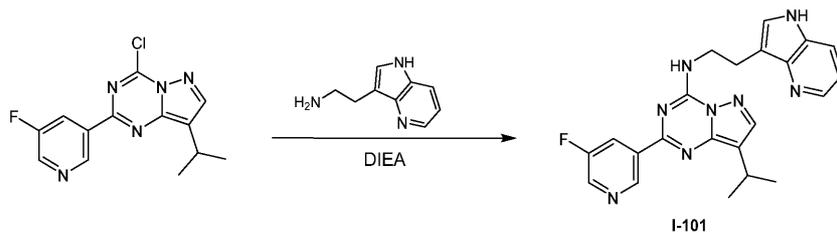
Пример 99.

Синтез I-101

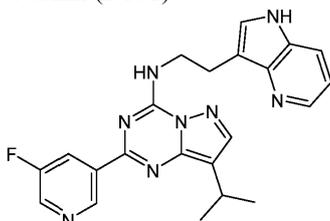


I-101

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-101)



К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (40 мг, 137,12 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанамин (33,58 мг, 164,55 мкмоль, 1,2 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (53,17 мг, 411,37 мкмоль, 71,65 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 12 мин), получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (26,15 мг, 49,73 мкмоль, выход 36,27%, чистота 100%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,43-9,38 (m, 1H), 9,00-8,93 (m, 2H), 8,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,41 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 4,19 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 417,3 [M+H]⁺.

Пример 100.

Синтез I-102

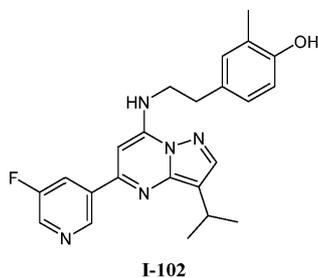
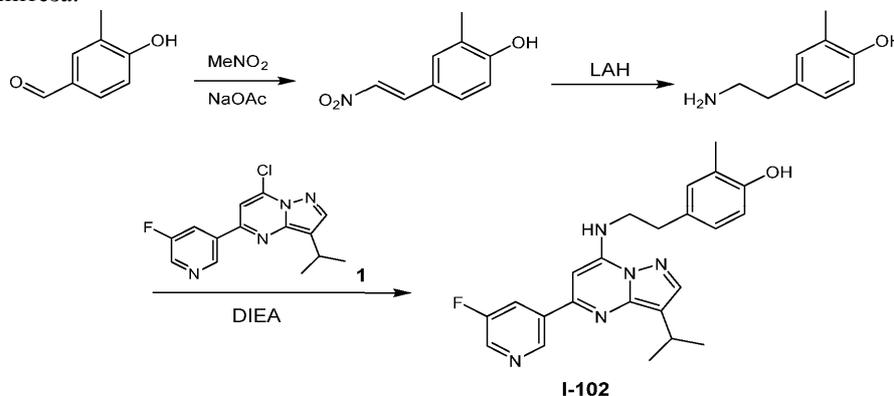
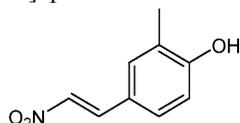


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-метил-4-[(E)-2-нитровинил] фенол

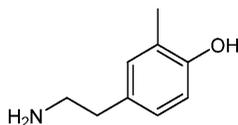


Смесь 4-гидрокси-3-метил-бензальдегида (1 г, 7,34 ммоль, 1 экв.) и NaOAc (602,53 мг, 7,34 ммоль, 1

экв.) в CH_3NO_2 (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 48 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 5/1, $R_f = 0,23$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, $R_f = 0,23$), получая 2-метил-4-[(E)-2-нитровинил]фенол (400 мг, 1,12 ммоль, выход 15,2%, чистота 50%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 6,88 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

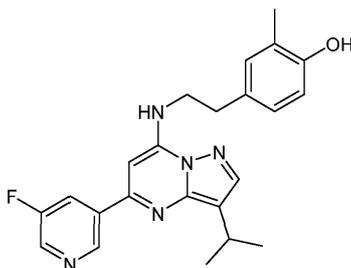
Стадия 2: 4-(2-аминоэтил)-2-метил-фенол



К раствору 2-метил-4-[(E)-2-нитровинил]фенола (400 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли ЛАН (1 М, 3,35 мл, 3 экв.) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь гасили водой (0,25 мл), 15% NaOH (0,25 мл) и воды (0,75 мл). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-(2-аминоэтил)-2-метилфенол (350 мг, неочищенный) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,05 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,60-1,57 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 152,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3: 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-2-метил-фенол (I-102)

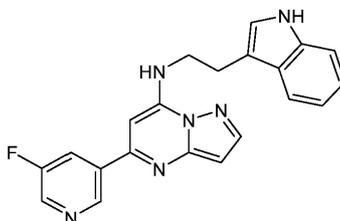


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 165,11 мкмоль, 1,0 экв.) и 4-(2-аминоэтил)-2-метилфенола (29,96 мг, 198,13 мкмоль, 1,2 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (64,02 мг, 495,33 мкмоль, 86,28 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который промывали MeOH (20 мл), фильтровали. Осадок на фильтре лиофилизировали, получая 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-2-метилфенол (26,08 мг, 63,29 мкмоль, выход 38,3%, чистота 98,4%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (dd, $J=2,0, 8,2$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,85 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

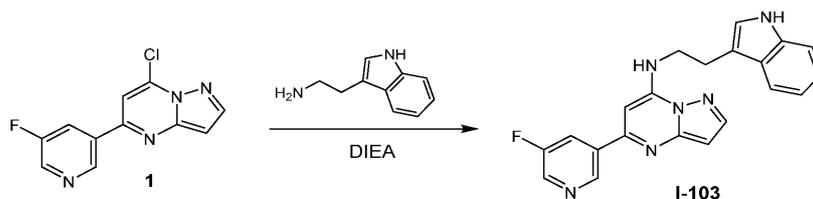
Пример 101.

Синтез I-103

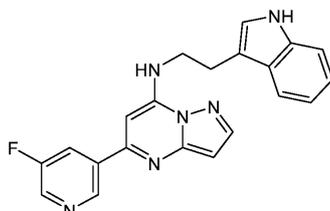


I-103

Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-103)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (30 мг, 110,76 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (42,94 мг, 332,28 мкмоль, 57,88 мкл, 3,0 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (24,00 мг, 149,80 мкмоль, 1,35 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 29%-49%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (25,41 мг, 52,74 мкмоль, выход 47,62%, чистота 100%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,73 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (td, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,52 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,07 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 373,3 [M+H]⁺.

Пример 102.

Синтез I-104

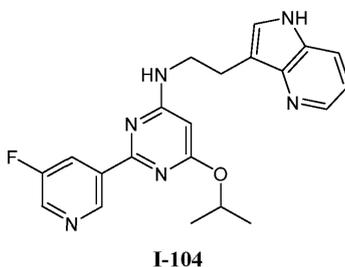
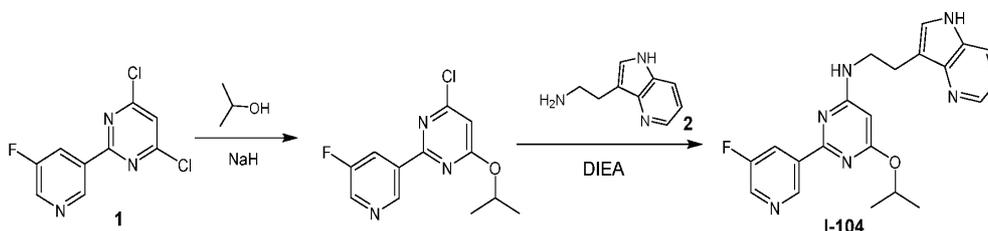
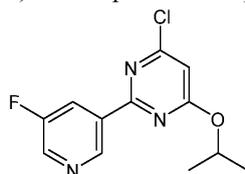


Схема синтеза:



Стадия 1: 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропоксипиримидин

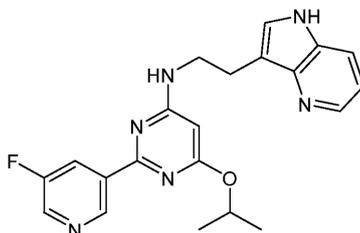


К раствору *i*-PrOH (43,10 мг, 717,06 мкмоль, 54,90 мкл, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли NaH (34,42 мг, 860,47 мкмоль, чистота 60%, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В указанный выше раствор добавляли 4,6-дихлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиримидин (175 мг, 717,06 мкмоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объ-

единенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин (220 мг, 690,36 мкмоль, выход 96,2%, чистота 84,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,58 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,53 (m, 1H), 1,43 (d, $J=6,3$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 268,1, 270,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (I-104)

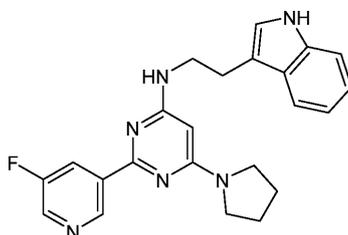


4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-пиримидин (60 мг, 188,28 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанамин (45 мг, 220,53 мкмоль, 1,17 экв.) и DIEA (73,00 мг, 564,84 мкмоль, 98,38 мкл, 3,0 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением. Герметизированную трубку нагревали при 125°C в течение 6 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150x25 ммx10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 25%-55%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (20,08 мг, 38,97 мкмоль, выход 20,7%, чистота 97,4%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,93 (dd, $J=1,0, 2,5$ Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53-8,46 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,29-5,16 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 2H), 1,42 (d, $J=6,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

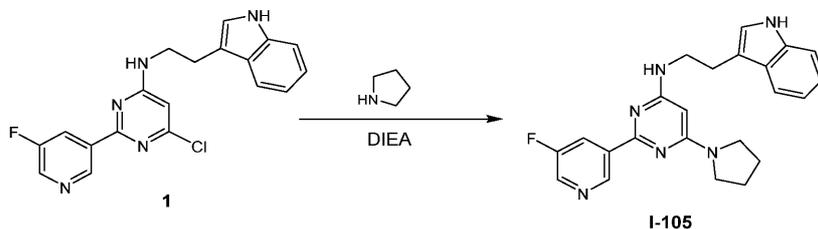
Пример 103.

Синтез I-105

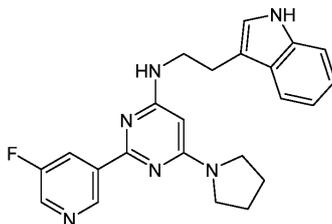


I-105

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-пирролидин-1-ил-пиримидин-4-амин (I-105)



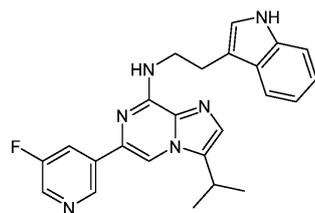
6-Хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-4-амин (80 мг, 215,33 мкмоль, 1,0 экв.), пирролидин (1,28 г, 17,97 ммоль, 1,5 мл, 83,45 экв.) и DIEA (139,15 мг, 1,08 ммоль, 187,53 мкл,

5,0 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в *i*-PrOH (1,5 мл). Герметизированную трубку нагревали при 130°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-пирролидин-1-ил-пиримидин-4-амин (47,28 мг, 91,26 мкмоль, выход 42,3%, чистота 98,8%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,16-6,98 (m, 4H), 3,72 (d, J=6,0 Гц, 4H), 3,15 (t, J=5,8 Гц, 4H), 2,00 (s, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 403,3 [M+H]⁺.

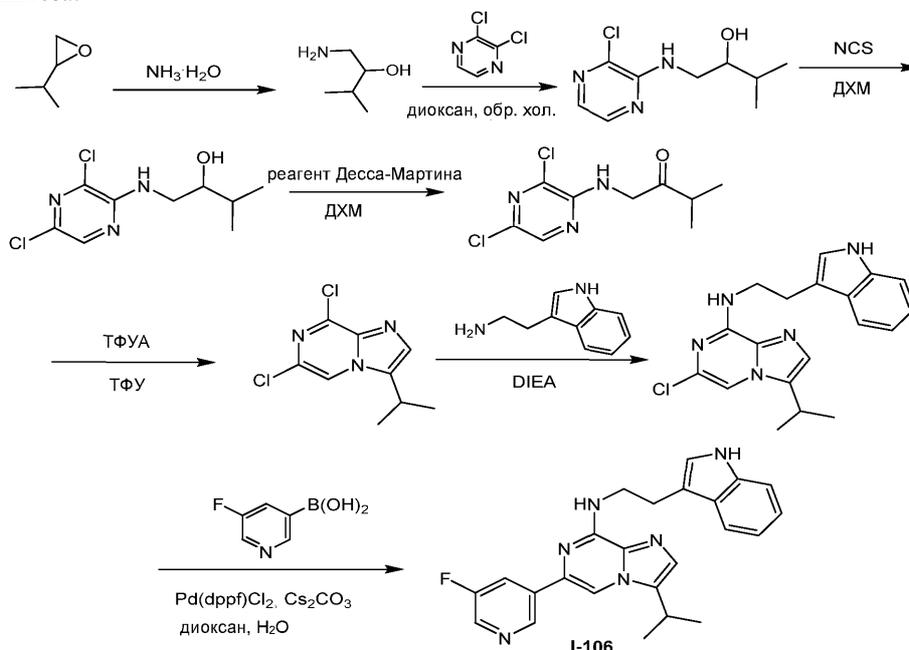
Пример 104.

Синтез I-106

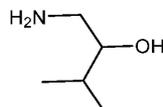


I-106

Схема синтеза:



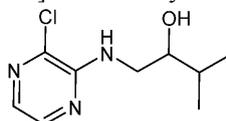
Стадия 1: 1-амино-3-метил-бутан-2-ол



Смесь 2-изопропилоксирана (600 мг, 6,97 ммоль, 1 экв.) в NH₃·H₂O (5 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Затем смесь перемешивали при 10-15°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 1-амино-3-метил-бутан-2-ол (700 мг, 6,79 ммоль, выход 97,4%, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,39-3,22 (m, 1H), 2,91-2,72 (m, 1H), 2,60-2,49 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z Правильной массы не было найдено.

Стадия 2: 1-[(3-хлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-ол

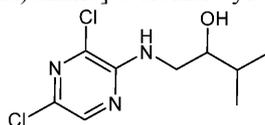


Смесь 2,3-дихлорпирозина (670 мг, 4,50 ммоль, 1 экв.) и 1-амино-3-метил-бутан-2-ола (695,93 мг,

6,75 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 5/1, R_f = 0,54) показала, что исходное вещество не было полностью израсходовано и были найдены новые пятна. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 5/1, R_f = 0,54), получая указанный продукт 1-[(3-хлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-ол (500 мг, 2,27 ммоль, выход 50,5%, чистота 98,0%) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,61 (ушир. s, 1H), 3,74 (ddd, $J=2,4, 6,5, 13,8$ Гц, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,83 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 1,89-1,72 (m, 1H), 1,03 (dd, $J=6,8, 10,6$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 216,0, 218,1 $[M+H]^+$.

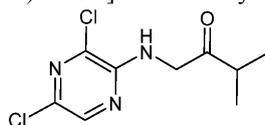
Стадия 3: 1-[(3,5-дихлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-ол



Смесь 1-[(3-хлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-ола (380 мг, 1,73 ммоль, 1 экв.) и NCS (276,68 мг, 2,07 ммоль, 1,2 экв.) в $CHCl_3$ (10 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза и перемешивали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,46), получая указанный продукт 1-[(3,5-дихлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-он (345 мг, 1,23 ммоль, выход 71,1%, чистота 89,0%) в виде масла желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,95 (s, 1H), 5,59 (ушир. s, 1H), 3,74 (ddd, $J=2,8, 6,7, 13,7$ Гц, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,03 (dd, $J=6,8, 10,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 250,0, 252,0 $[M+H]^+$.

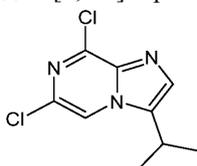
Стадия 4: 1-[(3,5-дихлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-он



К раствору 1-[(3,5-дихлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-ола (405 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (733,47 мг, 1,73 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,51) показала, что осталось примерно 50% исходного вещества. Добавляли реагент Десса-Мартина (300 мг, 0,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,51) показала, что осталось примерно 20% исходного вещества. Реакционную смесь гасили путем добавления нас. раствора $Na_2S_2O_3$ (50 мл), экстрагировали ЕтОАс (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,51), получая указанный продукт 1-[(3,5-дихлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-он (200 мг, 669,06 мкмоль, выход 46,4%, чистота 83,0%) в виде масла желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 (s, 1H), 6,03 (ушир. s, 1H), 4,35 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,76 (m, 1H), 1,22 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 247,9, 249,9 $[M+H]^+$.

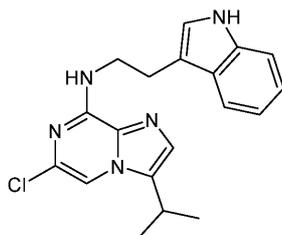
Стадия 5: 6,8-дихлор-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пирозин



К раствору 1-[(3,5-дихлорпирозин-2-ил)амино]-3-метил-бутан-2-она (180 мг, 602,16 мкмоль, 1 экв.) в ТФУ (2 мл) добавляли ТФУА (379,41 мг, 1,81 ммоль, 251,27 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,48), получая указанный продукт 6,8-дихлор-3-изопропил-имидазо[1,2-а]пирозин (120 мг, 521,53 мкмоль, выход 86,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 230,0, 232,0 $[M+H]^+$.

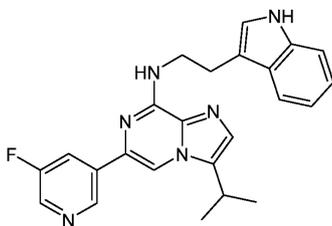
Стадия 6: 6-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин



К раствору 6,8-дихлор-3-изопропил-имидазо[1,2-a]пиразина (50 мг, 217,30 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (41,78 мг, 260,76 мкмоль, 1,2 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (84,25 мг, 651,91 мкмоль, 113,55 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,44), получая указанный продукт 6-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин (60 мг, 162,78 мкмоль, выход 74,9%, чистота 96,0%) в виде масла коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,07 (ушир. s, 1H), 7,71 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,11 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,21 (ушир. s, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,17 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,12-3,02 (m, 1H), 1,37 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 354,0, 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: 6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин (I-106)

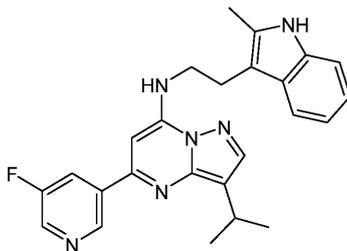


6-Хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин (60 мг, 162,78 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (45,87 мг, 325,56 мкмоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,91 мг, 16,28 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (159,11 мг, 488,35 мкмоль, 3,0 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл). Смесь продували посредством N_2 в течение 3 мин. Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 12 мин) с последующей лиофилизацией, получая 6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин (50,13 мг, 94,00 мкмоль, выход 57,8%, чистота 98,2%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,21 (ушир. s, 1H), 8,86 (ушир. s, 1H), 8,74 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 4,06 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,46 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,18 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,42 (d, $J=6,3$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 415,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

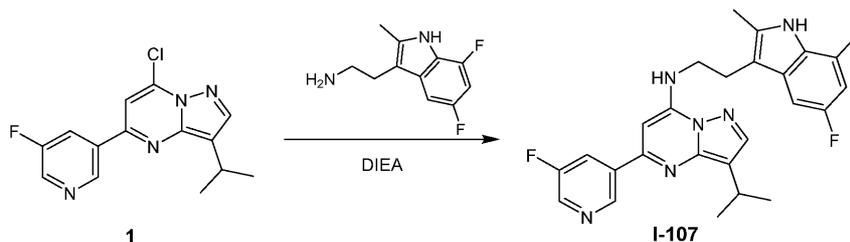
Пример 105.

Синтез I-107

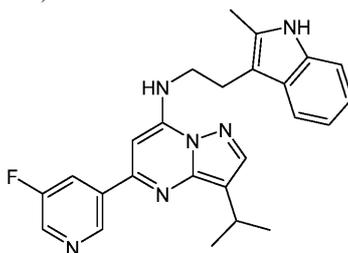


I-107

Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-107)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (120 мг, 404,51 мкмоль, 1 экв.) и 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (182,19 мг, 606,76 мкмоль, 1,5 экв., щавелевая кислота) в i-PrOH (20 мл) добавляли DIEA (261,40 мг, 2,02 ммоль, 352,29 мкл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм;

подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 63%-93%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (94,41 мг, 196,14 мкмоль, выход 48,5%, чистота 96,5%, 92,85 мг оставалось) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,16 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,20 (dd, J=2,0, 9,5 Гц, 1H), 6,80-6,68 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,69 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,19 (spt, J=6,8 Гц, 1H), 2,99 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 465,3 [M+H]⁺.

Пример 106.

Синтез I-108

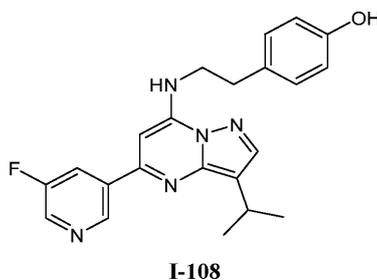
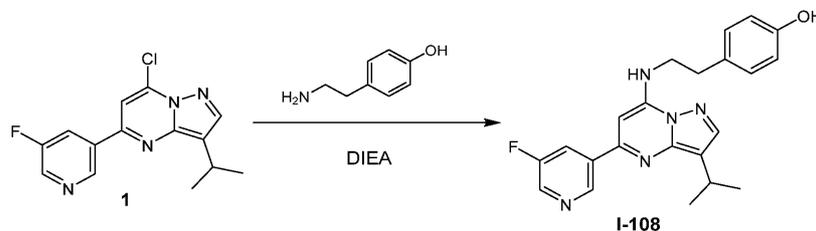
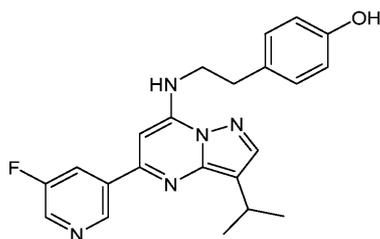


Схема синтеза:



Стадия 1: 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенол (I-108)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (52,08 мг, 171,99 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 4-(2-аминоэтил)фенол (28,31 мг, 206,38 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (66,68 мг, 515,96 мкмоль, 89,87 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O в качестве элюентов, кислотные условия, прибор: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм/Подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-САМ /Градиент: В от 42% до 72% в течение 10 мин/Скорость потока: 25 мл/мин) с последующей лиофилизацией, получая 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенол (49,37 мг, 105,68 мкмоль, выход 61,5%, чистота 99,4%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,83 (d, J=2,5 Гц, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,97 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,01 (t, J=6,5 Гц, 2H), 1,39 (d, J=7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,1 [M+H]⁺.

Пример 107.

Синтез I-109

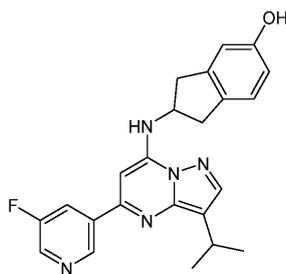
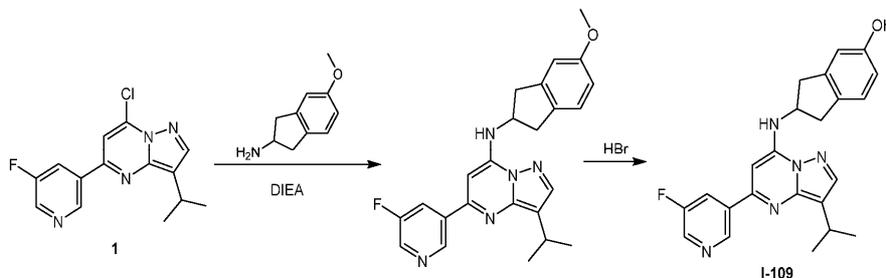
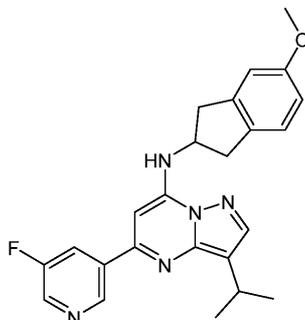


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин

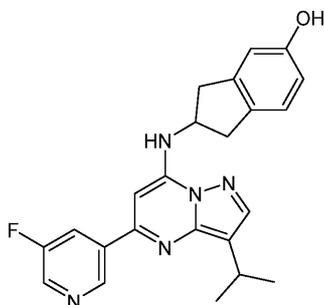


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (80 мг, 264,17 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (102,42 мг, 792,51 мкмоль, 138,04 мкл, 3,0 экв.) и 5-метоксииндан-2-амин (60 мг, 367,61 мкмоль, 1,39 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f =

0,70), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (120 мг, 155,51 мкмоль, выход 58,9%, чистота 54,1%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,55 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,21 (td, $J=2,3, 9,5$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50 (ddd, $J=6,8, 12,6, 15,7$ Гц, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 1H), 3,08 (dt, $J=4,5, 16,1$ Гц, 2H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-109)

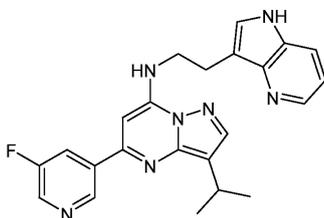


К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-(5-метоксииндан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (95 мг, 123,11 мкмоль, 1 экв.) в НВг (9 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl ; колонка: Phenomenex Gemini 150x25 ммx10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (30,69 мг, 61,40 мкмоль, выход 49,8%, чистота 95,3%, соль 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,83 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,35 (td, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (dd, $J=2,3, 8,0$ Гц, 1H), 5,02 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 1,39 (d, $J=7,0$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

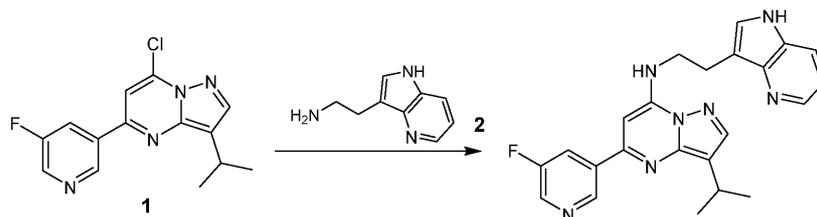
Пример 108.

Синтез I-110



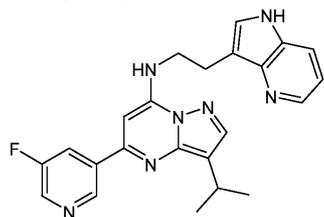
I-110

Схема синтеза:



I-110

Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиримидин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-110)



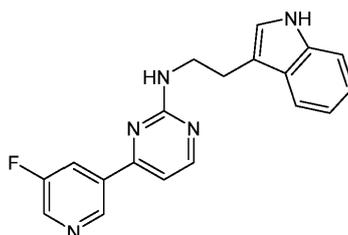
К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (45 мг, 123,83 мкмоль, 1,0 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) добавляли DIEA (48,01 мг, 371,49 мкмоль, 64,70 мкл, 3,0 экв.) и 2-(1H-

пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)этанамин (25 мг, 155,08 мкмоль, 1,25 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (16,32 мг, 30,38 мкмоль, выход 24,5%, чистота 97,7%, соль 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,57-8,52 (m, 2H), 8,35 (td, J=2,1, 9,0 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,15 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,45 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 416,2 [M+H]⁺.

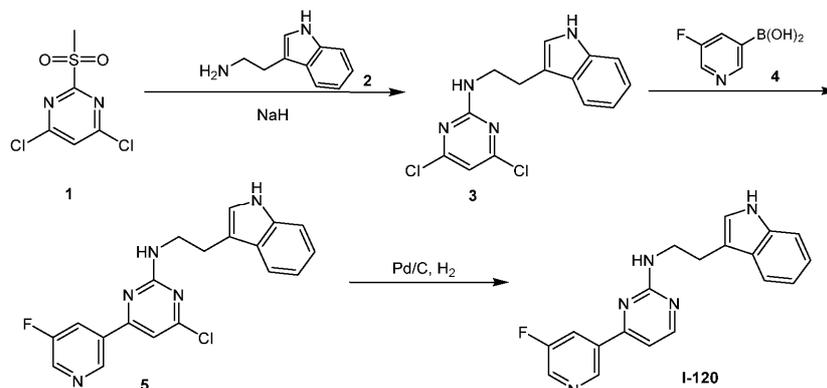
Пример 109.

Синтез I-120

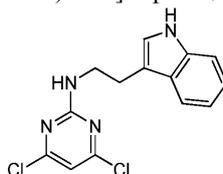


I-120

Схема синтеза:



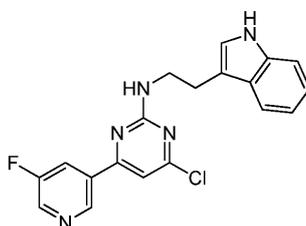
Стадия 1: 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин



К смеси 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (2,96 г, 18,50 ммоль, 1,05 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (1,06 г, 26,42 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C в атмосфере N₂. К смеси по каплям добавляли раствор 4,6-дихлор-2-метилсульфонил-пиримидина (4 г, 17,62 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали при -55°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли 1 н. раствора NH₄Cl (5 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtOAc = 3/1, R_f = 0,5), получая 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (2,1 г, 5,81 ммоль, выход 33,0%, чистота 85%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,00 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,64 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,05 (d, J=6,1 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 307,0, 309,1 [M+H]⁺.

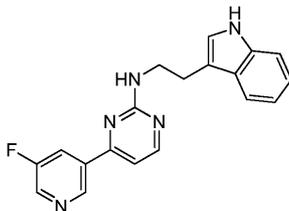
Стадия 2: 4-хлор-6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин



К смеси 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (300 мг, 830,14 моль, 1 экв.) и (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (93,58 мг, 664,11 моль, 0,8 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (540,95 мг, 1,66 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (60,74 мг, 83,01 моль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 110°C в течение 20 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,33), получая 4-хлор-6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (70 мг, 171,29 моль, выход 20,6%, чистота 90%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,91 (ушир. s, 1H), 8,50 (ушир. s, 1H), 7,97 (ушир. s, 2H), 7,60 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,02 (ушир. s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,39 (ушир. s, 1H), 3,79 (ушир. s, 2H), 3,05 (t, J=6,7 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 368,1, 370,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (I-120)

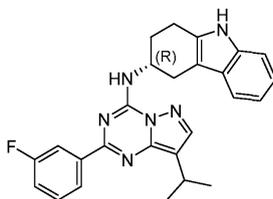


К раствору 4-хлор-6-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (70 мг, 171,29 моль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) и NH₃ H₂O (0,2 мл) добавляли Pd/C (30 мг, чистота 10%). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували несколько раз посредством H₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi) атмосфере при 10°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 33%-63%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 4-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (20,8 мг, 50,20 мкмоль, выход 29,3%, чистота 98,1%, 2 HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,06 (ушир. s, 1H), 8,74 (ушир. s, 1H), 8,32-8,06 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,43 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,24-7,04 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,15 (t, J=6,4 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 334,1 [M+H]⁺.

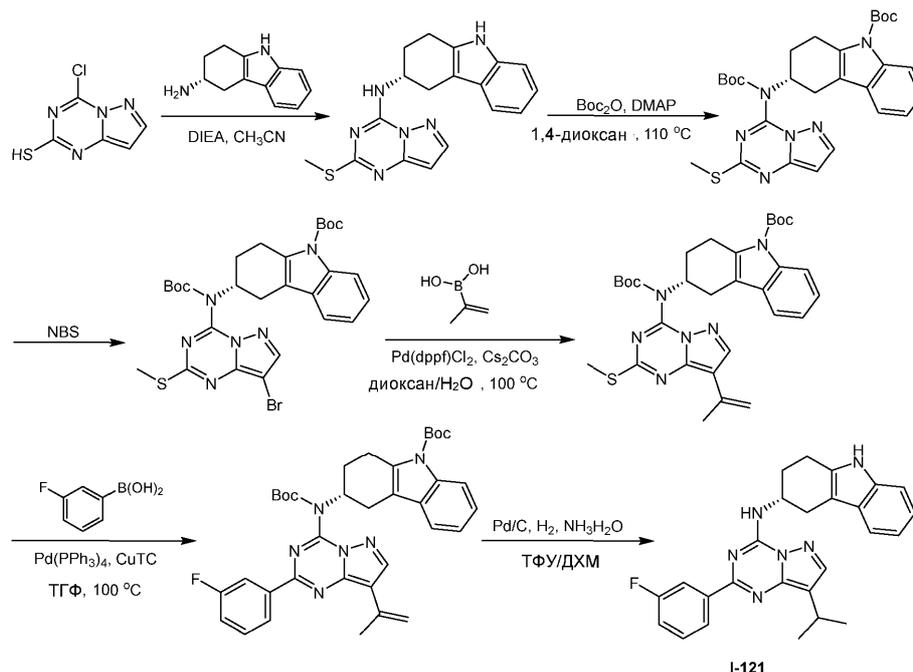
Пример 110.

Синтез I-121



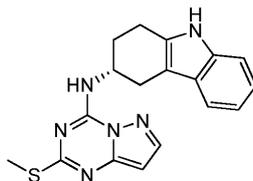
I-121

Схема синтеза:



I-121

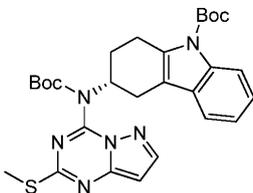
Стадия 1: (3R)-N-(2-Метилсульфанилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



К раствору 4-хлор-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (500 мг, 1,69 ммоль, 1 экв., HCl) в MeCN (30 мл) добавляли DIEA (1,31 г, 10,12 ммоль, 1,76 мл, 6 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (314,20 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,4$), получая (3R)-N-(2-метилсульфанилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (300 мг, 770,46 мкмоль, выход 45,7%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,90-7,77 (m, 2H), 7,44 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,61 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,28 (dd, $J=5,0, 15,5$ Гц, 1H), 3,00-2,78 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,31-2,15 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 351,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

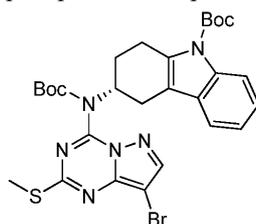
Стадия 2: трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(2-метилсульфанилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



К раствору (3R)-N-(2-метилсульфанилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (200 мг, 513,64 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли DMAP (188,25 мг, 1,54 ммоль, 3 экв.) и Voc_2O (672,60 мг, 3,08 ммоль, 708,00 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,5$), получая трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(2-метилсульфанилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (300 мг, 492,49 мкмоль, выход 95,9%, чистота 90,4%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,11-8,02 (m, 2H), 7,33 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 3,31-3,01 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,41-2,17 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,32 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

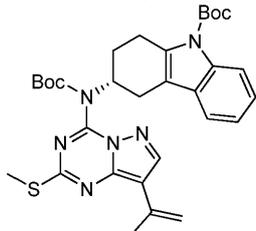
Стадия 3: трет-бутил (3R)-3-[(8-бром-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



К раствору трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(2-метилсульфанилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (260 мг, 426,82 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (20 мл) и ДХМ (20 мл) добавляли NBS (79,76 мг, 448,17 мкмоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 5/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,58), получая трет-бутил (3R)-3-[(8-бром-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (200 мг, 299,89 мкмоль, выход 70,3%, чистота 94,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 4,83-4,73 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,23-3,02 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (td, J=6,2, 12,0 Гц, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,66 (s, 9H), 1,36 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 629,2, 631,2 [M+H]⁺.

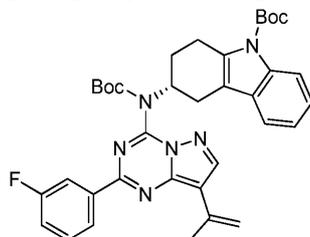
Стадия 4: трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропенил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



К раствору трет-бутил (3R)-3-[(8-бром-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (200 мг, 299,89 мкмоль, 1 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (75,59 мг, 449,83 мкмоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (293,13 мг, 899,67 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (21,94 мг, 29,99 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. После фильтрации фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65), получая трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропенил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (180 мг, 274,23 мкмоль, выход 91,5%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,13-8,05 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 3,29-3,01 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,33-2,18 (m, 5H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 591,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-[2-(3-фторфенил)-8-изопропенил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат

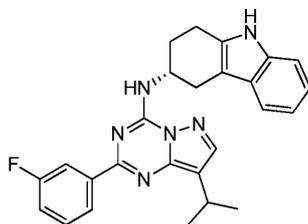


Смесь трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропенил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (140 мг, 213,29 мкмоль, 1 экв.), (3-фторфенил)бороновой кислоты (89,53 мг, 639,88 мкмоль, 3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (24,65 мг, 21,33 мкмоль, 0,1 экв.) и CuTC (122,02 мг, 639,88 мкмоль, 3 экв.) в ТГФ (2 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,68), получая трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-[2-(3-фторфенил)-8-изопропенил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (70

мг, 64,11 мкмоль, выход 30,1%, чистота 58,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,21-8,13 (m, 2H), 8,02 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 5,97 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 5H), 1,29 (d, $J=4,4$ Гц, 18H); ЭР-ЖХМС m/z 639,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: (3R)-N-[2-(3-фторфенил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-121)

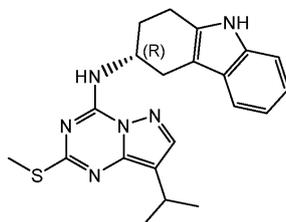


К раствору трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-2-(3-фторфенил)-8-изопропенил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (60 мг, 54,95 мкмоль, 1 экв.) и $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (546,00 мг, 4,36 ммоль, 600,00 мкл, чистота 28%, 79,38 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 9,16 мкмоль, чистота 10%). Смесь перемешивали в H_2 атмосфера (15 psi) при 25°C в течение 6 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали, к остатку добавляли ДХМ (3 мл) и ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 245,78 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 80%-100%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(3-фторфенил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (12,51 мг, 26,23 мкмоль, выход 9,8%, чистота 100%, HCl, или $[\alpha]_D^{22,4} = +9,972$, (MeOH, $c = 0,071$ г /100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,24 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (dt, $J=5,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20 (dt, $J=2,1, 8,3$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,08-2,87 (m, 3H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

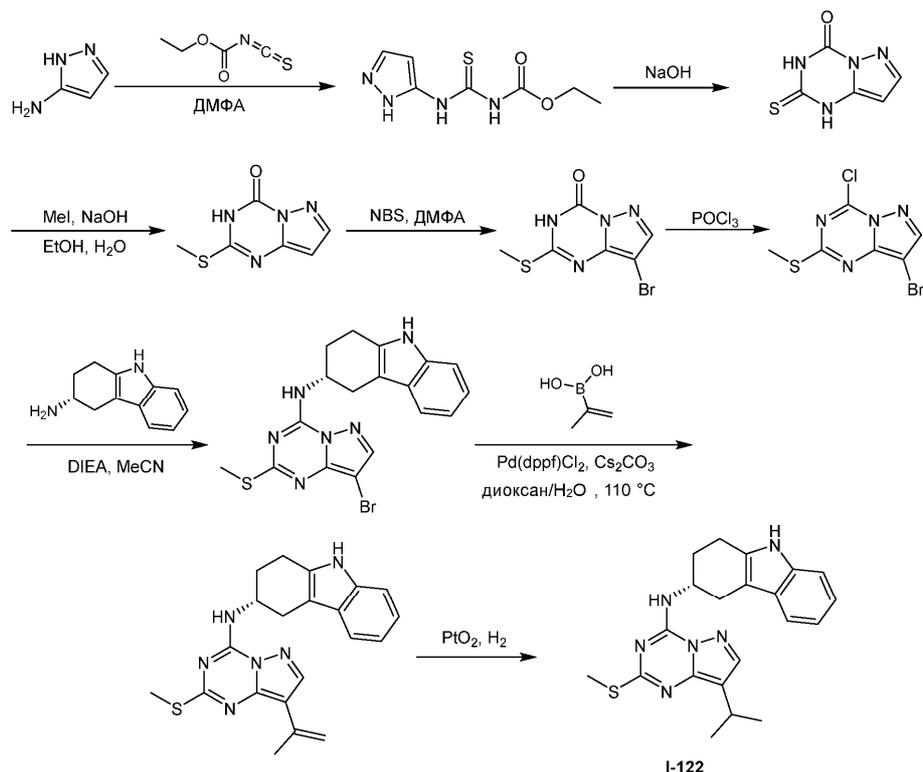
Пример 111.

Синтез I-122

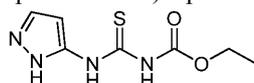


I-122

Схема синтеза:



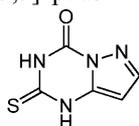
Стадия 1: этил N-(1H-пиразол-5-илкарбамотиоил)карбамат



К суспензии 3H-пиразол-3-амина (15,84 г, 190,62 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (160 мл) добавляли этокси-карбонилизотиоцианат (25 г, 190,62 ммоль, 22,52 мл, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали ДХМ (20 мл×2), сушили, получая этил N-(1H-пиразол-5-илкарбамотиоил)карбамат (26 г, 109,22 ммоль, выход 57,3%, чистота 90%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,59 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,27 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,34 (t, J=7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 215,1 [M+H]⁺.

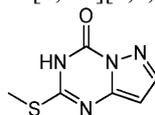
Стадия 2: 2-тиоксо-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он



К смеси этил-N-(1H-пиразол-5-илкарбамотиоил)карбамата (25,5 г, 107,12 ммоль, 1 экв.) в MeCN (300 мл) добавляли K₂CO₃ (44,42 г, 321,36 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и доводили pH до 5-6 с помощью 2 н. HCl. Растворители упаривали и остаток суспендировали в воде (600 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (60 мл×2), сушили, получая 2-тиоксо-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он (16 г, 90,38 ммоль, выход 84,4%, чистота 95%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,83 (s, 1H), 5,93 (d, J=1,7 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 169,1 [M+H]⁺.

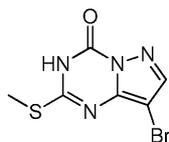
Стадия 3: 2-Метилсульфанил-3H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он



К суспензии 2-тиоксо-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-она (16 г, 90,38 ммоль, 1 экв.) в EtOH (120 мл) добавляли NaOH (7,23 г, 180,76 ммоль, 2 экв.) в H₂O (9,6 мл), по каплям добавляли MeI (15,96 г, 112,44 ммоль, 7,0 мл, 1,24 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь подкисляли с помощью 1 н. вод. HCl (80 мл) и упаривали EtOH. Смесь фильтровали, промывали H₂O (50 мл×2). Остаток на фильтре сушили, получая 2-метилсульфанил-3H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он (16 г, 83,42 ммоль, выход 92,3%, чистота 95%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 2,48 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 183,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

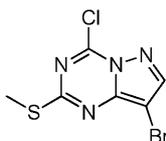
Стадия 4: 8-бром-2-метилсульфанил-3Н-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он



К раствору 2-метилсульфанил-3Н-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-она (3,0 г, 15,64 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли NBS (2,51 г, 14,08 ммоль, 0,9 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали, получая 8-бром-2-метилсульфанил-3Н-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-он (4 г, 12,26 ммоль, выход 78,4%, чистота 80%) в виде масла зелёного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,72 (s, 1H), 2,49 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 261,0, 263,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

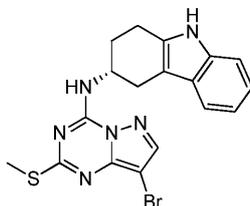
Стадия 5: 8-бром-4-хлор-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



Суспензию 8-бром-2-метилсульфанил-3Н-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-она (2,0 г, 6,13 ммоль, 1 экв.) и *N,N*-диметиланилина (742,58 мг, 6,13 ммоль, 776,76 мкл, 1 экв.) в POCl_3 (16,50 г, 107,61 ммоль, 10 мл, 17,56 экв.) перемешивали при 130°C в течение 4 ч. Смесь добавляли в воду (100 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (200 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,8), получая 8-бром-4-хлор-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (600 мг, 2,08 ммоль, выход 33,9%, чистота 97%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,12 (s, 1H), 2,66 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 278,9, 280,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

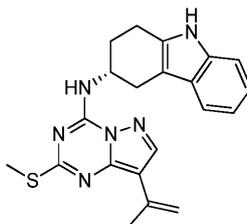
Стадия 6: (3R)-N-(8-бром-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин



К раствору 8-бром-4-хлор-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (600 мг, 2,08 ммоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (12 мл) добавляли DIEA (807,22 мг, 6,25 ммоль, 1,09 мл, 3 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин (426,55 мг, 2,29 ммоль, 1,10 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, экстрагировали EtOAc (60 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая (3R)-N-(8-бром-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин (800 мг, 1,68 ммоль, выход 80,6%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,86-7,80 (m, 2H), 7,45 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,59 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 429,1, 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: (3R)-N-(8-изопропенил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин

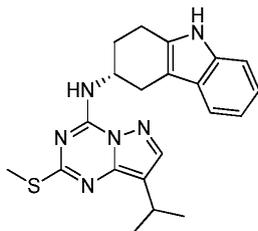


К смеси (3R)-N-(8-бром-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин (400 мг, 838,50 мкмоль, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (61,35 мг, 83,85 мкмоль, 0,1 экв.), Cs_2CO_3 (683,00 мг, 2,10 ммоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (2,5 мл) добавляли 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (704,51 мг, 4,19 ммоль, 5 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали

вали при 110°C в течение 1,5 ч в атмосфере N₂ при обработке микроволновым излучением. Объединенную реакционную смесь концентрировали, экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,46), получая (3R)-N-(8-изопропенил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (250 мг, 550,57 мкмоль, выход 65,6%, чистота 86%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Гц 1H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,57 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 3,29 (dd, J=4,8, 15,5 Гц, 1H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 391,2 [M+H]⁺.

Стадия 8: (3R)-N-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-122)

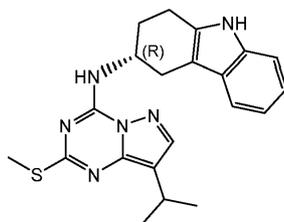


К смеси (3R)-N-(8-изопропенил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (100 мг, 220,23 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (12 мл) добавляли PtO₂ (250 мг, 1,10 ммоль, 5,00 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 15°C в течение 20 мин в атмосфере H₂ (15 psi). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70%-100%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (50 мг, 116,56 мкмоль, выход 52,9%, чистота 100%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,96 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,73-4,68 (m, 1H), 3,23 (dd, J=4,9, 14,7 Гц, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,21 (d, J=6,4 Гц, 1H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 393,2 [M+H]⁺.

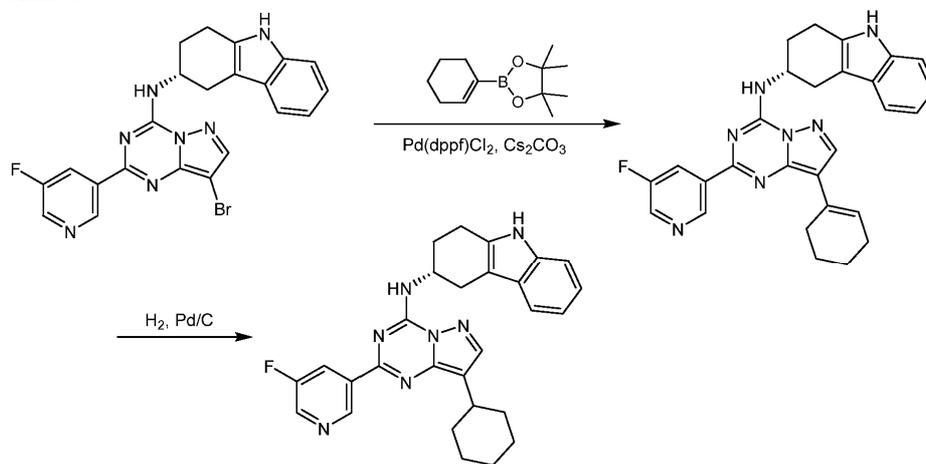
Пример 112.

Синтез I-123



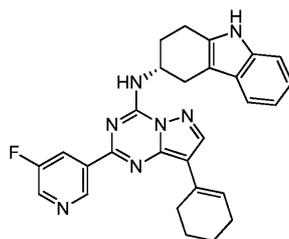
I-123

Схема синтеза:



I-123

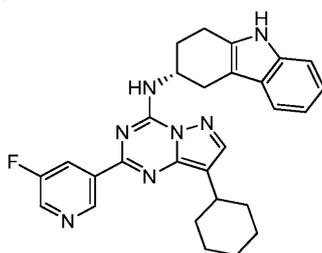
Стадия 1: (3R)-N-[8-(циклогексен-1-ил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



Смесь (3R)-N-[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (200 мг, 408,10 мкмоль, 1 экв.), 2-(циклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (84,94 мг, 408,10 мкмоль, 87,75 мкл, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (29,87 мг, 40,81 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (332,47 мг, 1,02 ммоль, 2,5 экв.) в H₂O (2 мл) и 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза, смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЭА = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЭтОАс = 1/1, R_f = 0,7), получая (3R)-N-[8-(циклогексен-1-ил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (110 мг, 193,83 мкмоль, выход 47,5%, чистота 84,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,79-8,66 (m, 1H), 8,48-8,37 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,73 (ушир. s, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,12 (dd, J=5,1, 14,9 Гц, 1H), 3,07-2,83 (m, 3H), 2,24-2,15 (m, 4H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 480,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: (3R)-N-[8-циклогексил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-123)



К раствору (3R)-N-[8-(циклогексен-1-ил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (90 мг, 158,59 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10%) в атмосфере N₂. Суспензию несколько раз дегазировали и продували посредством H₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi) при 10°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 85%-100%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[8-циклогексил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (16,46 мг, 28,78 мкмоль, выход 18,2%, чистота 96,9%, 2HCl, или [α]^{24,6}_D = 9,235 (7,5 мг/10 мл в MeOH)) в виде твердого вещества желтого цвета (Оптическое вращение: [α]²⁵_D = 9,235 (7,5 мг/10 мл в MeOH)).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,02 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,70 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,44 (dd, J=1,6, 9,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 4H), 2,20-2,19 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 482,3 [M+H]⁺.

Пример 113.

Синтез I-124

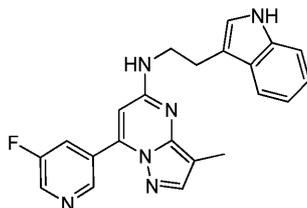
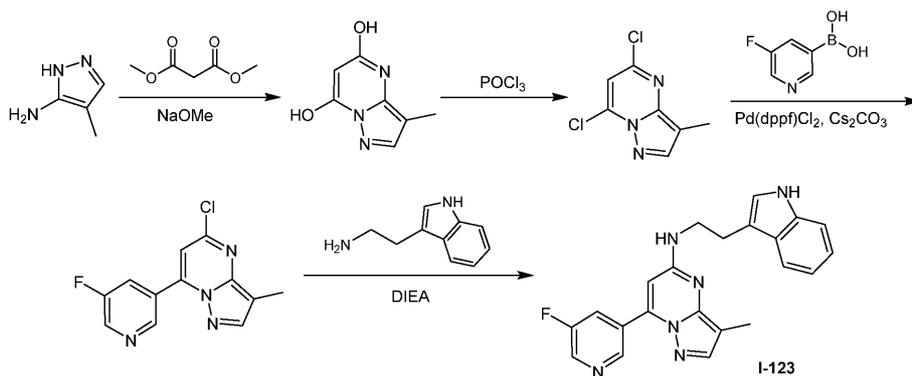
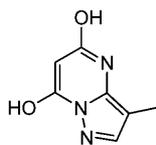


Схема синтеза:



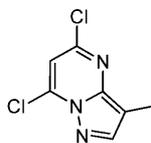
Стадия 1: 3-Метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диол



К раствору 4-метил-1H-пиразол-5-амина (2 г, 20,59 ммоль, 1 экв.) и диметилпропандиоата (2,86 г, 21,62 ммоль, 2,48 мл, 1,05 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли раствор Na (946,88 мг, 41,19 ммоль, 976,16 мкл, 2,0 экв.) в MeOH (20 мл) в атмосфере N₂ при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, фильтровали и собирали твердое вещество белого цвета. Твердое вещество разбавляли 1 н. HCl (20 мл) и перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и твердое вещество сушили при пониженном давлении, получая продукт 3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диол (2 г, 12,11 ммоль, выход 58,8%, чистота неочищенного вещества) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,54 (ушир. s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,21 (ушир. s, 1H), 1,96 (s, 3H).

Стадия 2: 5,7-дихлор-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диола (500 мг, 3,03 ммоль, 1 экв.) в POCl₃ (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (20 мл×2) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (20 мл), pH доводили до 9-10 с помощью DIEA и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,68), получая продукт 5,7-дихлор-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (400 мг, 1,98 ммоль, выход 65,3%, чистота 99,8%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,09 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 202,0, 204,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-хлор-7-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин

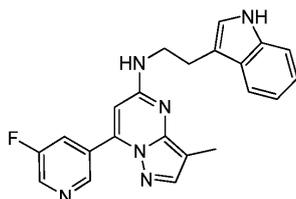


5,7-дихлор-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (190 мг, 938,52 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (138,86 мг, 985,45 мкмоль, 1,05 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (68,67 мг, 93,85 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (611,58 мг, 1,88 ммоль, 2 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл). Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Смесь концентрировали и добавляли воду (10 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50), получая 5-хлор-7-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (130 мг, 494,92 мкмоль, выход 52,7%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,04 (s, 1H),

6,92 (s, 1H), 2,40 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 263,0, 265,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 7-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (I-124)

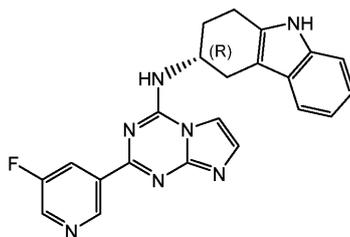


5-хлор-7-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (70 мг, 266,49 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (64,04 мг, 399,74 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (103,33 мг, 799,48 мкмоль, 139,26 мкл, 3 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в i-PrOH (2 мл). Герметизированную трубку нагревали при 150°C в течение 3 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 32%-55%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 7-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (28,21 мг, 59,77 мкмоль, выход 22,4%, чистота 97,3%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD+Na₂CO₃) δ ppm 8,80 (ушир. s, 1H), 8,62 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,18 (ушир. s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,27 (ушир. s, 1H), 3,78 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,11 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 387,1 [M+H]⁺.

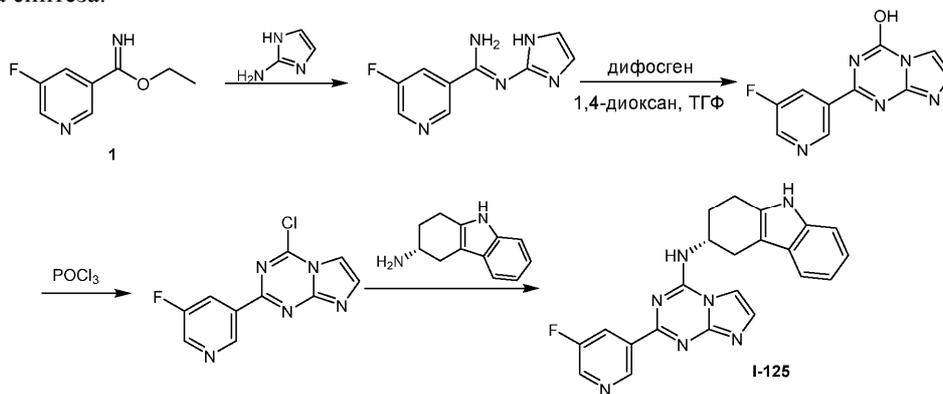
Пример 114.

Синтез I-125

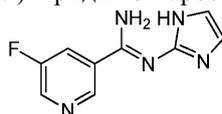


I-125

Схема синтеза:



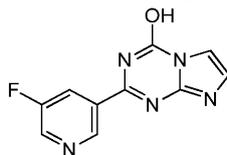
Стадия 1: 5-фтор-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамидин



К смеси этил-5-фторпиридин-3-карбоксимидата (1 г, 5,65 ммоль, 1 экв.) и 1H-имидазол-2-амин (563,27 мг, 6,78 ммоль, 1,2 экв.) в ACN (15 мл) добавляли AcONa (926,84 мг, 11,30 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 25 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,35), получая 5-фтор-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамидин (400 мг, 1,75 ммоль, выход 31,1%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,67 (ушир. s, 1H), 9,97 (ушир. s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,70 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,29-8,12 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 206,1 [M+H]⁺.

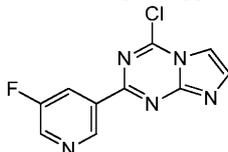
Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-4-ол



К раствору 5-фтор-N-(1H-имидазол-2-ил)пиридин-3-карбоксамидина (400 мг, 1,75 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавляли дифосген (694,18 мг, 3,51 ммоль, 423,28 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который промывали ДМФА (5 мл), фильтровали и концентрировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-4-ол (250 мг, 973,24 мкмоль, выход 55,5%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

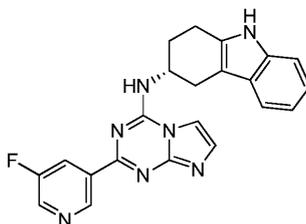
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,64 (ушир. s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,78 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (J=10,0 Гц, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 232,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин



К раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-4-ола (100 мг, 389,30 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (12 мл) добавляли DIEA (1,48 г, 11,48 ммоль, 2 мл, 29,49 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин (90 мг, 360,53 мкмоль, выход 92,6%, неочищенный) в виде черного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 350,1 [M+H]⁺.

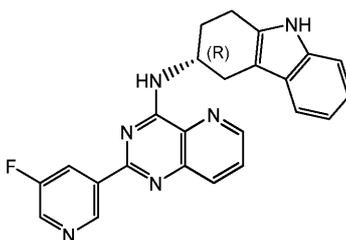
Стадия 4: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-125)



К смеси 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазина (90 мг, 360,53 мкмоль, 1 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (80,58 мг, 432,64 мкмоль, 1,2 экв.) в ACN (10 мл) добавляли DIEA (5,34 г, 41,34 ммоль, 7,20 мл, 114,65 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 23%-53%, 8,5 мин) с последующей лиофилизацией, получая продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (15,11 мг, 37,83 мкмоль, выход 10,5%, чистота 100,0%, [α]_D²⁴ = 98,97 (MeOH, c = 0,050 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

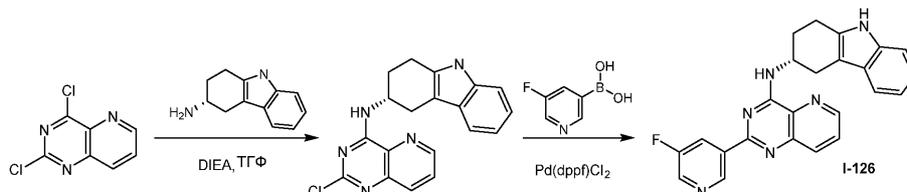
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,55-8,47 (m, 2H), 7,93 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 3,36 (J=5,1 Гц, 1H), 3,08-2,83 (m, 3H), 2,44 (J=9,8 Гц, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 400,2 [M+H]⁺.

Пример 115.
Синтез I-126

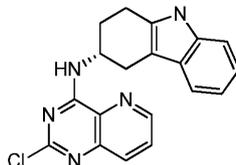


I-126

Схема синтеза:



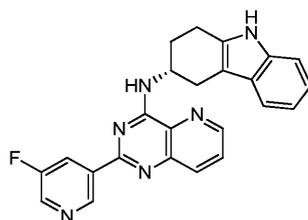
Стадия 1: (3R)-N-(2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (100 мг, 499,94 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли DIEA (193,84 мг, 1,50 ммоль, 261,24 мкл, 3 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (93,11 мг, 499,94 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc=100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,5), получая (3R)-N-(2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (150 мг, 428,80 мкмоль, выход 85,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,72 (dd, J=1,5, 4,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=4,2, 8,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 3,21 (dd, J=5,1, 15,2 Гц, 1H), 3,06-2,80 (m, 3H), 2,37-2,12 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 350,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-126)



(3R)-N-(2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (60 мг, 171,52 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (29,00 мг, 205,82 мкмоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (12,55 мг, 17,15 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (167,65 мг, 514,56 мкмоль, 3 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл). Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 0,5 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (39,09 мг, 95,24 мкмоль, выход 55,5%, чистота 100,0%, или [α]_D^{23,6} = 0,471 (MeOH, c = 0,110 г/100 мл.) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,32 (s, 1H), 9,01 (dd, J=1,2, 4,4 Гц, 1H), 8,83 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,61-8,49 (m, 1H), 8,32 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=4,4, 8,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,98 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,91-6,81 (m, 1H), 5,22-5,04 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,12-2,86 (m, 3H),

2,43-2,27 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 411,2 $[M+H]^+$.

Пример 116.
Синтез I-128a

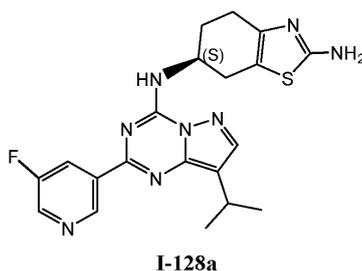
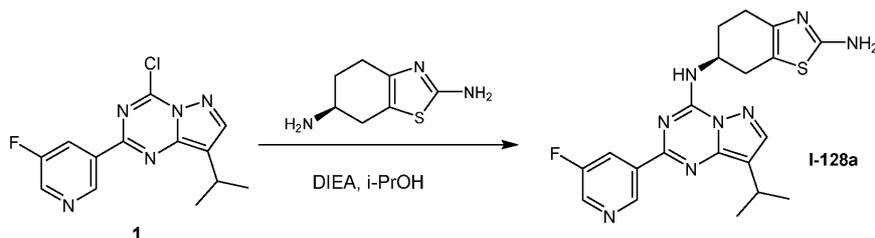
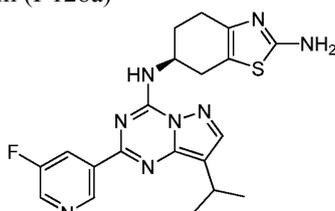


Схема синтеза:



Стадия 1: (6S)-N6-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин (I-128a)



Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (70 мг, 236,12 мкмоль, 1 экв.), (6S)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин (43,96 мг, 259,74 мкмоль, 1,1 экв.) и DIEA (91,55 мг, 708,37 мкмоль, 123,39 мкл, 3 экв.) в i-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который промывали MeOH (20 мл×2), получая (6S)-N6-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин (22,62 мг, 53,29 мкмоль, выход 22,6%, чистота 100,0%, SFC: R_t = 5,691 мин, ee = 99,8%, или $[\alpha]^{21,9}_D = -34,176$ (CHCl₃, c = 0,104 г / 100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,97 (ушир. s, 1H), 8,71 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,44 (d, J=10,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,75-4,72 (m, 1H), 3,49-3,19 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 $[M+H]^+$

Пример 117.
Синтез I-128b

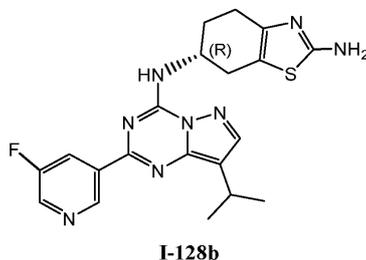
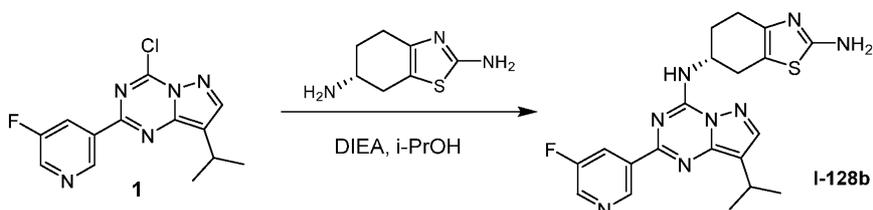
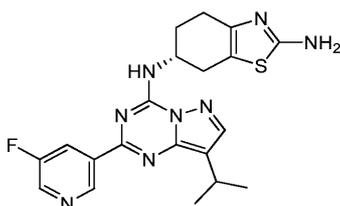


Схема синтеза:



Стадия 1: (6R)-N6-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин (I-128b)

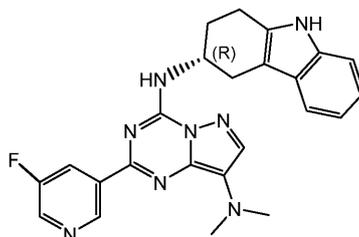


Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (70 мг, 236,12 мкмоль, 1 экв.), (6R)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамина (43,96 мг, 259,74 мкмоль, 1,1 экв.) и DIEA (91,55 мг, 708,37 мкмоль, 123,38 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который промывали MeOH (20 мл×2), получая (6R)-N6-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензотиазол-2,6-диамин (20,56 мг, 48,43 мкмоль, выход 20,5%, чистота 100,0%, SFC: Rt = 7,228 мин, ee = 98,44%, или $[\alpha]^{22,1}_D = 29,753$ (CHCl₃, c = 0,100 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,71 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,77-4,72 (m, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 [M+H]⁺.

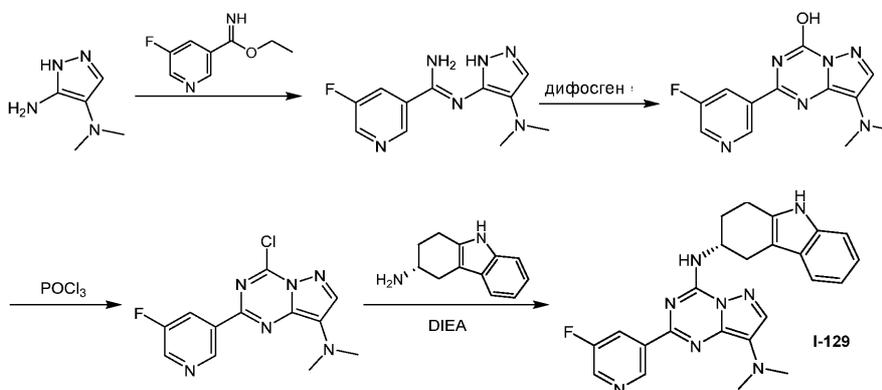
Пример 118.

Синтез I-129

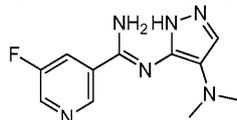


I-129

Схема синтеза:



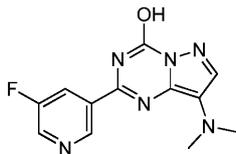
Стадия 1: N-[4-(диметиламино)-1H-пиразол-5-ил]-5-фтор-пиридин-3-карбоксамидин



К раствору N4,N4-диметил-1H-пиразол-4,5-диамина (1,2 г, 6,27 ммоль, 1 экв., HCl) в ACN (20 мл) добавляли этил-5-фторпиридин-3-карбоксамидат (1,11 г, 6,27 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 5/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,3), получая N-[4-(диметиламино)-1H-пиразол-5-ил]-5-фтор-пиридин-3-карбоксамидин (700 мг, 2,52 ммоль, выход 40,2%, чистота 89,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,96 (ушир. s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,72 (ушир. s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 248,9 [M+H]⁺.

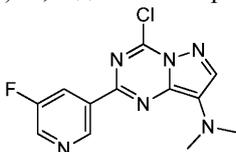
Стадия 2: 2-8-(диметиламино)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



К раствору N-[4-(диметиламино)-1H-пиразол-5-ил]-5-фтор-пиридин-3-карбоксамидина (160 мг, 576,82 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) и толуоле (8 мл) добавляли дифосген (342,34 мг, 1,73 ммоль, 208,74 мкл, 3 экв.) в атмосфере N₂ при 15°C, смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Затем смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 8-(диметиламино)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (150 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,15 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,92 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,79 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 3,03 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 275,1 [M+H]⁺.

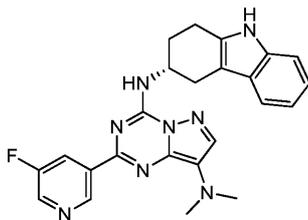
Стадия 3 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-амин



Смесь 8-(диметиламино)-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (150 мг, 546,94 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (9 г, 58,70 ммоль, 5,45 мл, 107,32 экв.) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза, перемешивали при 120°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который гасили путем добавления воды (50 мл), доводили pH до 8 посредством вод. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,31), получая 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-амин (25 мг, 76,87 мкмоль, выход 14,0%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,35 (s, 1H), 8,51 (ушир. s, 1H), 8,27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,05 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 293,1, 295,0 [M+H]⁺.

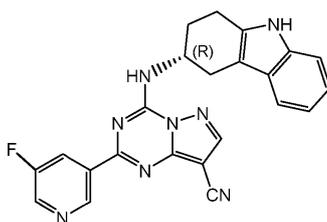
Стадия 4 : 2-(5-фтор-3-пиридил)-N8,N8-диметил-N4-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4,8-диамин (I-129)



К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-амин (25 мг, 76,87 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (17,18 мг, 92,24 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 38%-68%, 8 мин) дважды с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N8,N8-диметил-N4-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4,8-диамин (34,45 мг, 62,30 мкмоль, выход 81,0%, чистота 99,8%, 3HCl, [α]_D^{20,6} = +36,080 (MeOH, c = 0,1 г /100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

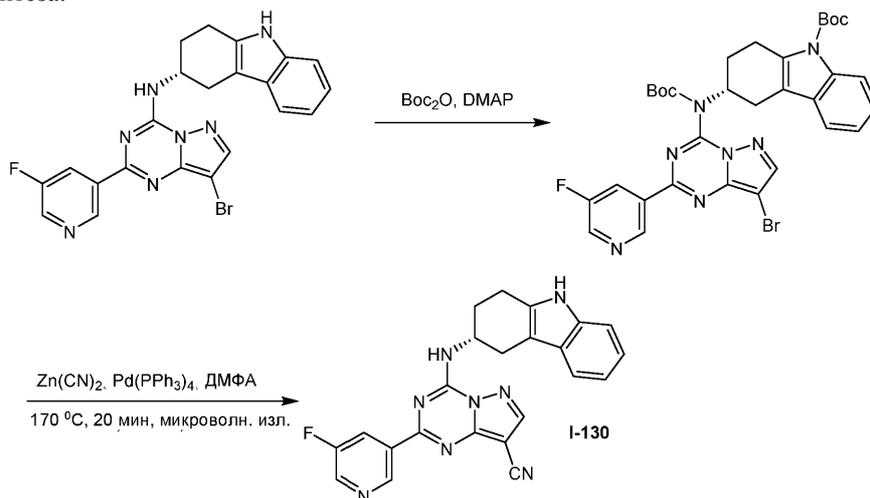
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,51 (ушир. s, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,42 (ушир. s, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 3,53 (ушир. s, 6H), 3,28-2,89 (m, 4H), 2,44-2,23 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 443,2 [M+H]⁺.

Пример 119.
Синтез I-130

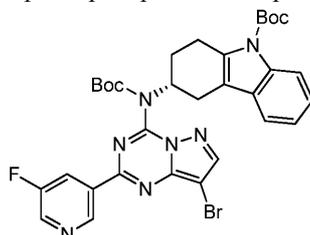


I-130

Схема синтеза:



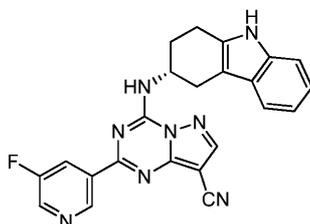
Стадия 1: трет-бутил (3R)-3-[[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



Смесь (3R)-N-[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (560 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.), Boc_2O (1,43 г, 6,57 ммоль, 1,51 мл, 6 экв.) и DMAP (534,93 мг, 4,38 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 5/1, $R_f = 0,65$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 5/1, $R_f = 0,65$), получая трет-бутил (3R)-3-[[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (660 мг, 972,66 мкмоль, выход 88,9%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,49 (s, 1H), 8,60 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 4,92 (ушир. s, 1H), 3,34 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 3,25-3,11 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 678,2, 680,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино] пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрил (I-130)

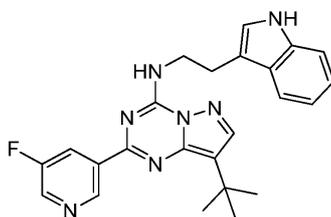


Смесь трет-бутил (3R)-3-[[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил] -трет-бутоксикарбонил-амино] -1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (50 мг, 72,36 мкмоль, 1 экв.), $Zn(CN)_2$ (33,99 мг, 289,44 мкмоль, 18,37 мкл, 4 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (16,72 мг, 14,47 мкмоль, 0,2 экв.) в ДМФА (3 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением и затем продували посредством N_2 в течение 1 мин. Герметизированную трубку перемешивали при 170°C в течение 20 мин при обработке микроволновым излучением (1 бар). Реакционную смесь подвергали экстракции $EtOAc$ (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрил (15,36 мг, 29,98 мкмоль, выход 41,4%, чистота 97,1%, 2HCl, $[\alpha]^{181}_D = 45,287$, (MeOH, c = 0,078 г /100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,80-8,71 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,00 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,08-2,88 (m, 3H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 $[M+H]^+$.

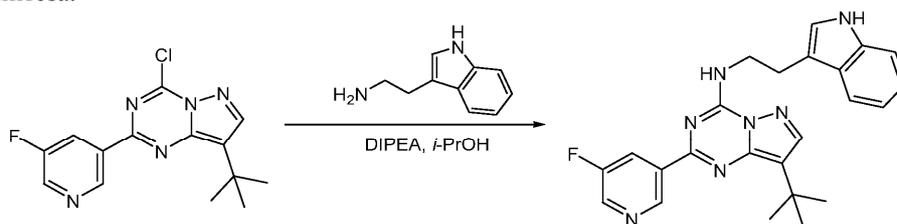
Пример 120.

Синтез I-131



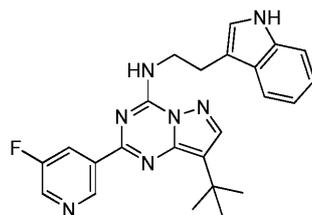
I-131

Схема синтеза:



I-131

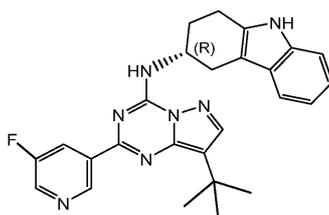
Стадия 1: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-8-(трет-бутил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-131)



К раствору 8-трет-бутил-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (60 мг, 176,62 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (29,43 мг, 183,68 мкмоль, 1,04 экв.) и DIPEA (114,13 мг, 883,10 мкмоль, 153,82 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×25 5 μ ; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-95%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 8-трет-бутил-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (27,49 мг, 54,18 мкмоль, выход 30,7%, чистота 99,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

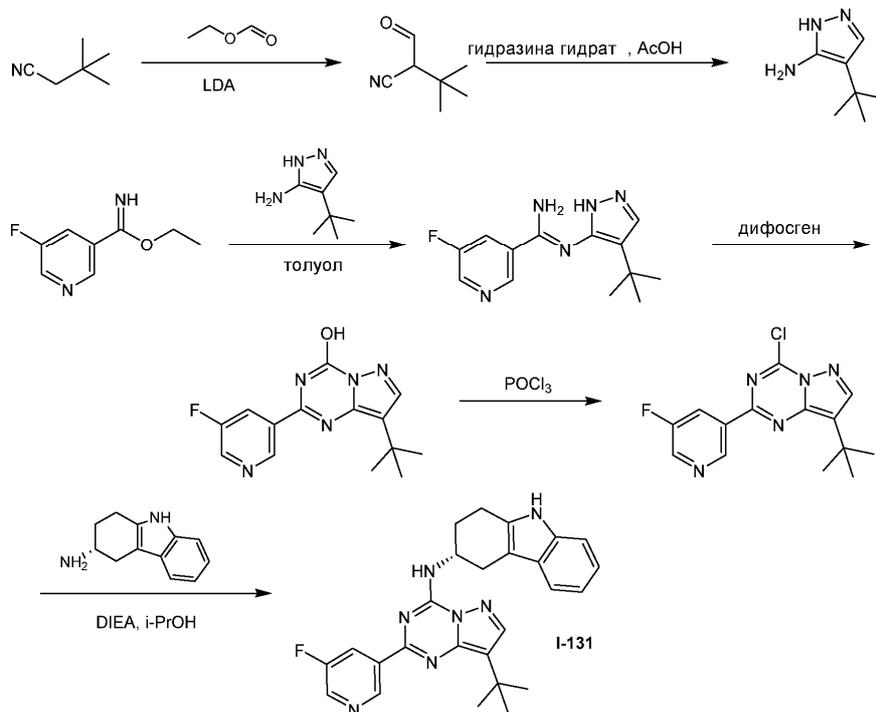
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,13 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 4,02 (J=6,7 Гц, 2H), 3,16 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 430,3 $[M+H]^+$.

Синтез I-132

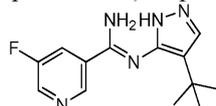


I-132

Схема синтеза:



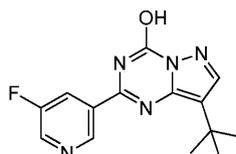
Стадия 1: (Z)-N'-(4-(трет-бутил)-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиритинимидаид



К раствору этил 5-фторпиридин-3-карбоксимидата (400 мг, 2,26 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли 4-трет-бутил-1H-пиразол-5-амин (314,54 мг, 2,26 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 130°C в течение 24 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕtOAc = 1/1, R_f = 0,23), получая N'-(4-трет-бутил-1H-пиразол-5-ил)-5-фтор-пиритинимидаид (400 мг, 1,45 ммоль, выход 64,4%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,59 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57-8,48 (m, 1H), 8,02 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 1,41 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 262,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 8-(трет-бутил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ол

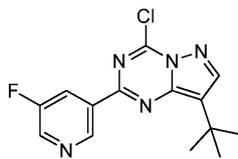


К раствору N'-(4-трет-бутил-1H-пиразол-5-ил)-5-фтор-пиритинимидаидина (400 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли дифосген (575,40 мг, 2,91 ммоль, 350,85 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 7 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 8-трет-бутил-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ол (400 мг, 1,32 ммоль, выход 91,0%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 1,49 (s,

9H); ЭР-ЖХМС m/z 287,8 $[M+H]^+$.

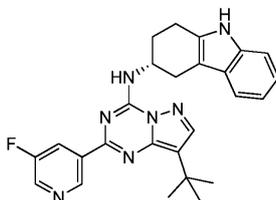
Стадия 3: 8-(трет-бутил)-4-хлор-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин



Раствор 8-трет-бутил-2-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (400 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) в $POCl_3$ (2 г, 13,04 ммоль, 1,21 мл, 9,86 экв.) перемешивали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,7), получая 8-трет-бутил-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин (130 мг, 382,68 мкмоль, выход 28,9%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 1,47 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 305,7 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (R)-N-(8-(трет-бутил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-132)



К раствору 8-трет-бутил-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазина (60 мг, 176,62 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (34,21 мг, 183,69 мкмоль, 1,04 экв.) и DIPEA (114,14 мг, 883,11 мкмоль, 153,82 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×25 μ m; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 75%-95%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[8-(трет-бутил)-2-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (28,87 мг, 53,29 мкмоль, выход 30,2%, чистота 97,6%, 2HCl, $[\alpha]_D^{21} = 18,883$ (MeOH, $c = 0,100$ г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,69-8,61 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,01 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,25 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,10-2,84 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,50 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 456,3 $[M+H]^+$.

Пример 122.

Синтез I-133

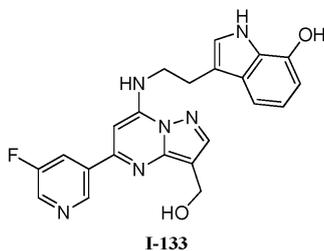
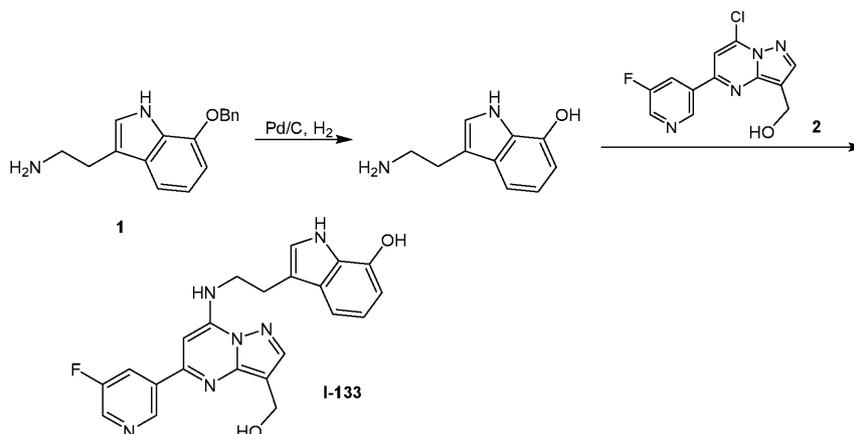
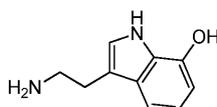


Схема синтеза:



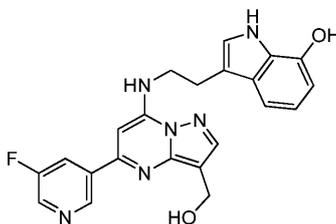
Стадия 1: 3-(2-аминоэтил)-1H-индол-7-ол



К раствору 2-(7-бензилокси-1H-индол-3-ил)этанамин (150 мг, 563,19 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%). Смесь дегазировали и продували посредством H₂ 3 раза и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, получая 3-(2-аминоэтил)-1H-индол-7-ол (90 мг, 510,74 мкмоль, выход 90,7%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,06-7,00 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,96-2,83 (m, 4H).

Стадия 2: 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-7-ол (I-133)

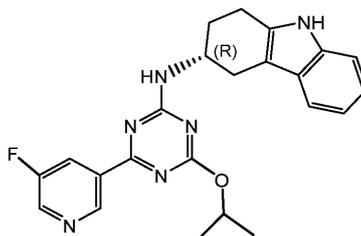


Смесь [7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанола (55 мг, 171,12 мкмоль, 1 экв.), 3-(2-аминоэтил)-1H-индол-7-ола (39,20 мг, 222,45 мкмоль, 1,3 экв.) и DIEA (66,35 мг, 513,35 мкмоль, 89,42 мкл, 3 экв.) в i-PrOH (10 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [Вода-ACN]; В%: 17%-47%, 8,5 мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-7-ол (16,9 мг, 38,27 мкмоль, выход 22,4%, чистота 94,8%) в виде твердого вещества серого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,51 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,88 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 419,1 [M+H]⁺.

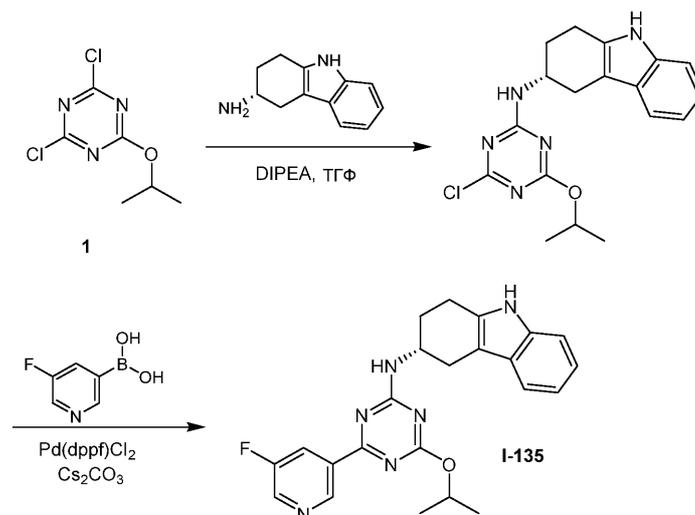
Пример 123.

Синтез I-135

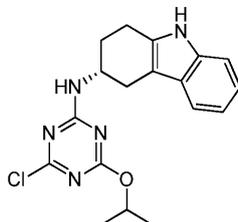


I-135

Схема синтеза:



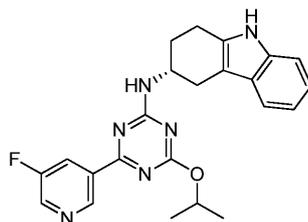
Стадия 1: (3R)-N-(4-хлор-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



К раствору 2,4-дихлор-6-изопропокси-1,3,5-триазина (150 мг, 648,90 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли DIPEA (119,93 мг, 927,92 мкмоль, 1,43 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (125,69 мг, 674,85 мкмоль, 1,04 экв.) в ТГФ (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,47), получая (3R)-N-(4-хлор-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (220 мг, 553,33 мкмоль, выход 85,3%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,80 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,29 (dd, J=3,1, 7,7 Гц, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,06-5,59 (m, 1H), 5,41-4,98 (m, 1H), 4,65-4,51 (m, 1H), 3,16 (d, J=15,4 Гц, 1H), 2,96-2,66 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,31 (d, J=5,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 358,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: (3R)-N-[4-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-135)



К раствору (3R)-N-(4-хлор-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (200 мг, 503,02 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (70,88 мг, 503,02 мкмоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (36,81 мг, 50,30 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (491,68 мг, 1,51 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 8 мин), получая (3R)-N-[4-(5-фтор-3-пиридил)-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (55,56 мг, 113,07 мкмоль, выход 22,5%, чистота 100,0%, 2HCl, [α]^{21,2}_D = 56,652 (MeOH, c = 0,100 г/100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,03-6,86 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,65-4,37 (m, 1H), 3,16 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,70 (dd, J=8,8, 14,2 Гц, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,41 (d, J=5,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 419,0 [M+H]⁺.

Пример 124.
Синтез I-136

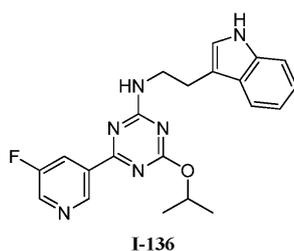
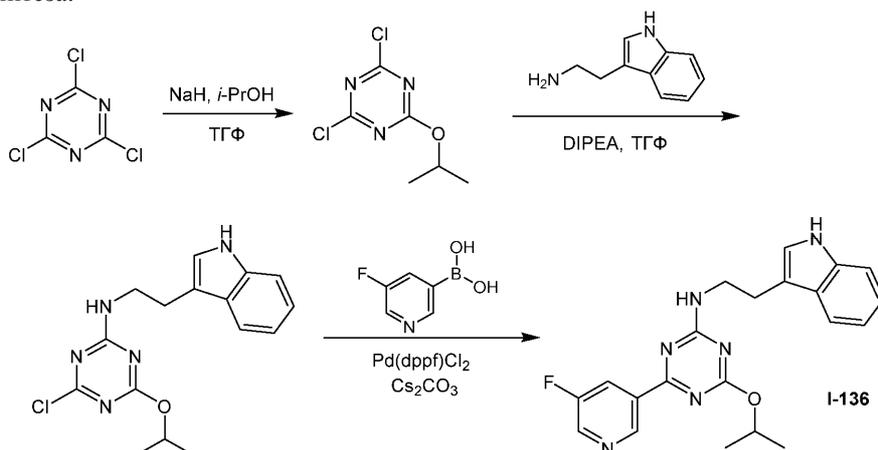
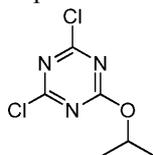


Схема синтеза:



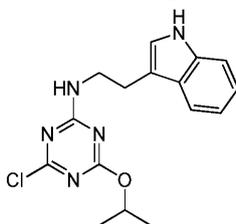
Стадия 1: 2,4-дихлор-6-изопропокси-1,3,5-триазин



К раствору *i*-PrOH (322,62 мг, 5,37 ммоль, 410,98 мкл, 1,1 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли NaH (253,76 мг, 6,34 ммоль, чистота 60%, 1,3 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси по каплям добавляли 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (1 г, 4,88 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 11,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 6:1, R_f = 0,6) показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь медленно растворяли в воде (50 мл) при 0°C. Смесь подвергали экстракции ЕтОАс (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 20/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 6/1, R_f = 0,6), получая 2,4-дихлор-6-изопропокси-1,3,5-триазин (430 мг, 1,86 ммоль, выход 38,1%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,40-5,25 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Стадия 2: 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-амин

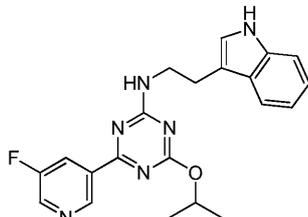


К раствору 2,4-дихлор-6-изопропокси-1,3,5-триазина (100 мг, 432,60 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли DIPEA (79,95 мг, 618,62 мкмоль, 107,75 мкл, 1,43 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (72,08 мг, 449,90 мкмоль, 1,04 экв.) в ТГФ (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,47), получая 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-амин (90 мг, 244,12 мкмоль, выход 56,4%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,13-7,96 (m, 1H), 7,59-7,47 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,16-7,10 (m,

1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,96 (t, J=10,9 Гц, 1H), 5,39-4,97 (m, 1H), 3,84-3,59 (m, 2H), 3,48 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,09-2,86 (m, 2H), 1,25-1,19 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 332,1, 334,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-амин (I-136)



К раствору 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-амин (90 мг, 244,12 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (34,40 мг, 244,12 мкмоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (238,62 мг, 732,37 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (17,86 мг, 24,41 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин), получая 4-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-1,3,5-триазин-2-амин (25,60 мг, 55,01 мкмоль, выход 22,5%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 9,24 (d, J=16,1 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,38-8,18 (m, 2H), 7,56 (dd, J=8,2, 13,8 Гц, 1H), 7,29 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,36-5,16 (m, 1H), 3,75-3,51 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,34-1,26 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 393,1 [M+H]⁺.

Пример 125.

Синтез I-137a, I-137b и I-137c

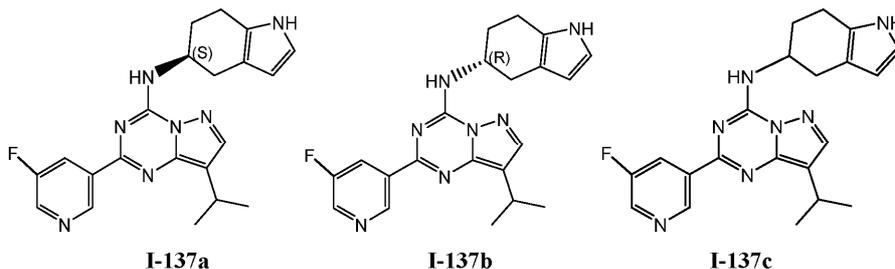
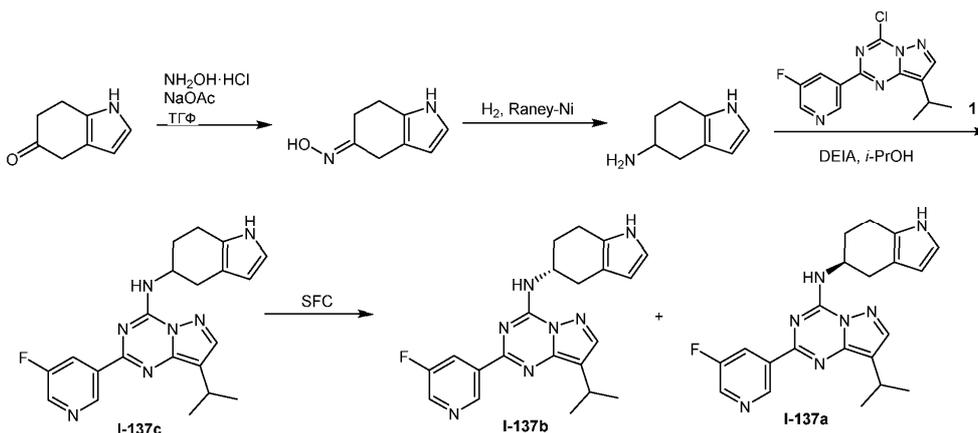
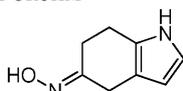


Схема синтеза:



Стадия 1: 1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он оксим

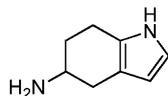


Смесь 1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-она (150 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.), NH₂OH·HCl (92,54 мг, 1,33 ммоль, 1,2 экв.) и NaOAc (136,56 мг, 1,66 ммоль, 1,5 экв.) в THF (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЭтОAc = 1/1, R_f = 0,20) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он оксим (160 мг, неочищенный) в виде смолы коричневого цвета, которую применя-

ли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (ушир. s, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,06-5,98 (m, 1H), 3,63-3,35 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 151,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

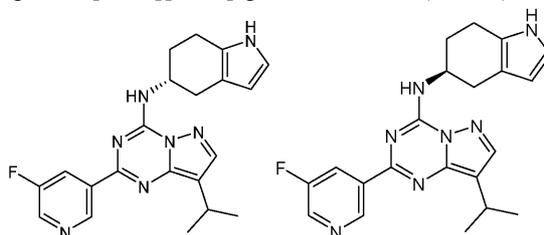
Стадия 2: 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амин



Смесь 1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он оксим (160 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.) и Raney-Ni (200 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали в H_2 (15 Psi) при 10°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амин (140 мг, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 6,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,79 (dd, J=4,8, 14,8 Гц, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,33 (dd, J=8,8, 14,8 Гц, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 137,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[(5,5)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин (I-137a) и 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин (I-137b)



К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазина (120,48 мг, 330,41 мкмоль, 1 экв.) и 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амина (45 мг, 330,41 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (341,63 мг, 2,64 ммоль, 460,41 мкл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50), получая продукт, который отделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: 35%-35%), получая пик 1 (SFC: R_t = 3,442) и пик 2 (SFC: R_t = 3,780). Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-100%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая энантиомер (17,61 мг, 35,16 мкмоль, выход 10,6%, чистота 100,0%, 3HCl, SFC: R_t = 3,442, ee = 100%, или $[\alpha]^{20,2}_D = -0,069$ (MeOH c = 0,086 г /100 мл) в виде твердого вещества серого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,37 (ушир. s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,71 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,46-8,39 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,56 (t, J=2,4 Гц, 1H), 5,77 (t, J=2,4 Гц, 1H), 4,66 (ушир. s, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,68 (d, J=7,8 Гц, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пик 2 (SFC: R_t = 3,780) концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-100%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая другой энантиомер (16,18 мг, 32,31 мкмоль, выход 9,8%, чистота 100,0%, 3HCl, SFC: R_t = 3,780, ee = 99,12%, или $[\alpha]^{20,3}_D = 0,066$ (MeOH c = 0,084 г /100 мл) в виде твердого вещества серого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,38 (ушир. s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,46-8,38 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,56 (ушир. s, 1H), 5,77 (ушир. s, 1H), 4,66 (ушир. s, 1H), 3,21 (td, J=6,8, 13,7 Гц, 1H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 126.

Синтез I-139a, I-139b и I-139c

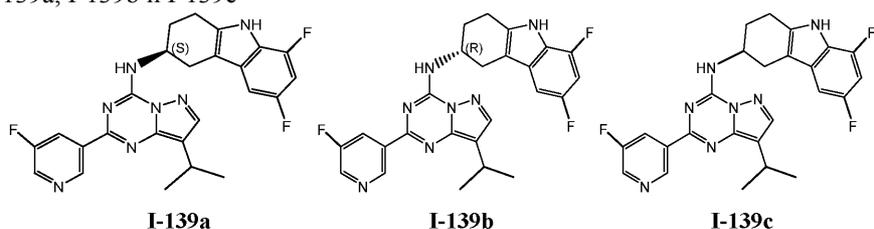
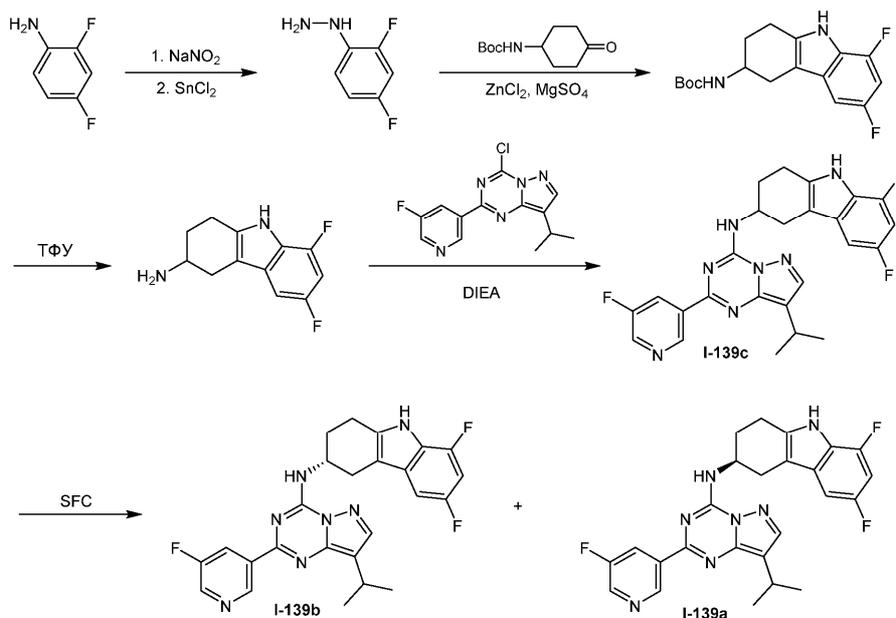
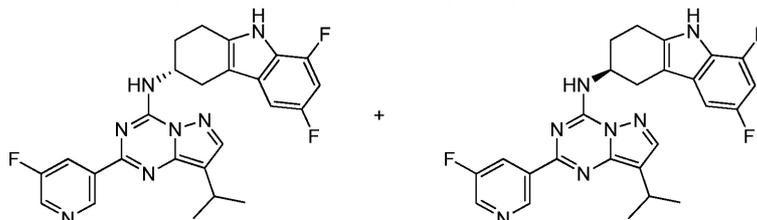


Схема синтеза:



Стадия 1: (3S)-6,8-дифтор-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-139a) и (3R)-6,8-дифтор-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-139b)



К раствору 6,8-дифтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (180 мг, 509,83 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (221,40 мг, 607,18 мкмоль, 1,19 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (527,13 мг, 4,08 ммоль, 710,42 мкл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,5$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,50$). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая продукт, который отделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 45%-45%, мин), получая пик 1 (SFC: Rt = 1,851) и пик 2 (SFC: Rt = 2,254). Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-100%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая энантиомер (64,24 мг, 114,88 мкмоль, выход 22,5%, чистота 98,4%, 2HCl, SFC: Rt = 1,851, ee = 100%, или $[\alpha]^{20,2}_D = 0,206$ (MeOH c = 0,110 г / 100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

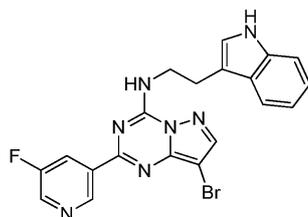
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,38 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,44 (d, J=10,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,02 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,86 (m, J=10,6 Гц, 1H), 4,84 (ушир. s, 1H), 3,22 (d, J=7,1, 14,0 Гц, 1H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,88 (d, J=15,4 Гц, 2H), 2,20 (ушир. s, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 478,3 [M+H]⁺. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали, получая

остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 75%-100%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая другой энантиомер (70,3 мг, 125,02 мкмоль, выход 24,5%, чистота 97,9%, 2HCl, SFC: Rt = 2,254, ee = 99,79%, или $[\alpha]_D^{20,2} = -0,239$ (MeOH c = 0,117 г /100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 11,38 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,49-8,38 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,02 (dd, J=1,8, 9,4 Гц, 1H), 6,91-6,80 (m, 1H), 4,94-4,75 (m, 1H), 3,22 (d, J=6,9, 13,8 Гц, 1H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 478,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

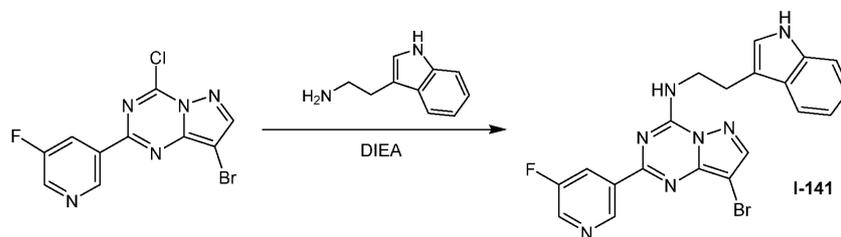
Пример 127.

Синтез I-141

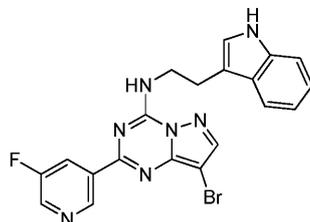


I-141

Схема синтеза:



Стадия 1: 8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-141)



К раствору 8-бром-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (50 мг, 152,19 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (59,01 мг, 456,58 мкмоль, 79,53 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (29,26 мг, 182,63 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (19,80 мг, 37,70 мкмоль, выход 24,8%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,81 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 3,95 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,13 (t, J=7,2 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 452,1, 454,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

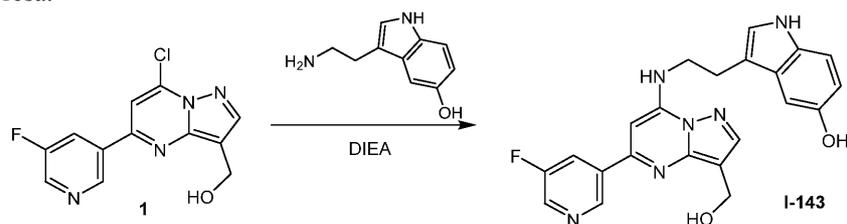
Пример 128.

Синтез I-143

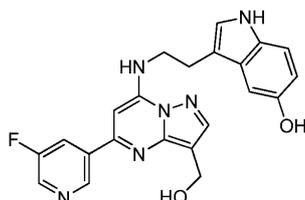


I-143

Схема синтеза:



Стадия 1: 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-5-ол (I-143)

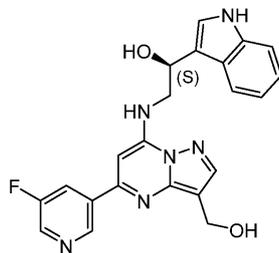


К раствору [7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанола (80 мг, 287,08 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (4 мл) добавляли 3-(2-аминоэтил)-1H-индол-5-ол (50,59 мг, 287,08 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (111,31 мг, 861,24 мкмоль, 150,01 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-5-ол (3,76 мг, 8,99 мкмоль, выход 3,1%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,86 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,13 (t, J=5,9 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 440,8 [M+Na]⁺.

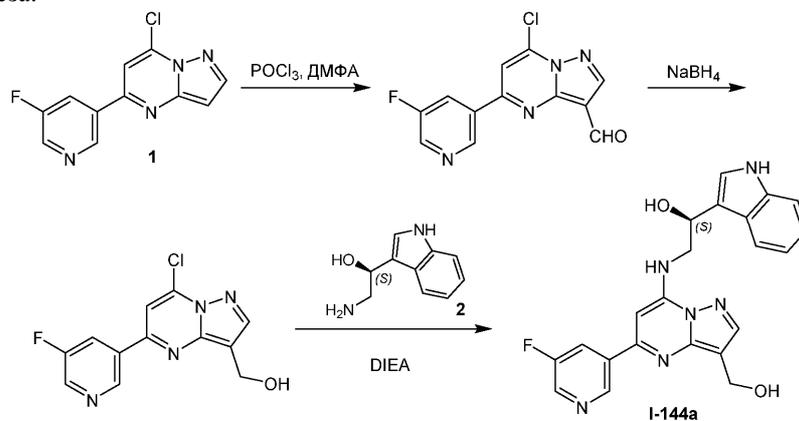
Пример 129.

Синтез I-144a

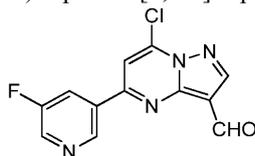


I-144a

Схема синтеза:



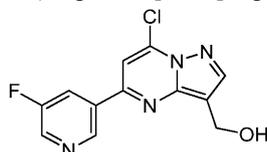
Стадия 1: 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбальдегид



К раствору ДМФА (10 мл) по каплям добавляли POCl_3 (5 г) при -20°C в течение периода времени 12 мин в атмосфере N_2 . Через 1 ч к указанному выше раствору добавляли 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (1 г, 3,76 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл), при этом температуру поддерживали ниже -20°C . Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К указанному выше раствору добавляли POCl_3 (12,85 г) в ДМФА (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и добавляли воду (200 мл). Смесь подвергали экстракции ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали 5% LiCl (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбальдегид (800 мг, 2,77 ммоль, выход 73,5%, чистота 95,7%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 10,29 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,9-8,79 (m, 2H), 8,63 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 277,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

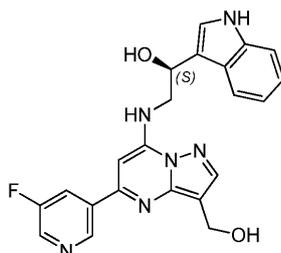
Стадия 2: [7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанол



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбальдегида (400 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NaBH_4 (78,52 мг, 2,08 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C , смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К реакционной смеси добавляли 0,5 н. вод. HCl (0,05 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЭтОАс = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЭтОАс = 1/1, R_f = 0,27), получая [7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанол (130 мг, 421,25 мкмоль, выход 30,4%, чистота 90,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,28 (s, 1H), 9,70 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,48 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 6,10 (ушир. s, 1H), 5,71 (ушир. s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 279,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (1S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (I-144a)



К раствору [7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанола (55 мг, 178,22 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли (1S)-2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанол (36,95 мг, 178,22 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (69,10 мг, 534,66 мкмоль, 93,13 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (1S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (40 мг, 94,55 мкмоль, выход 53,0%, чистота 98,9%, SFC: R_t = 4,476, ee = 99,1%, $[\alpha]^{19,6}_D = -11,254$ (MeOH, c = 0,106 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,30 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 130.
Синтез I-144b

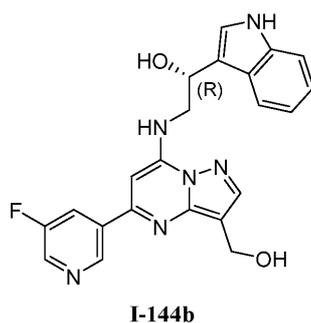
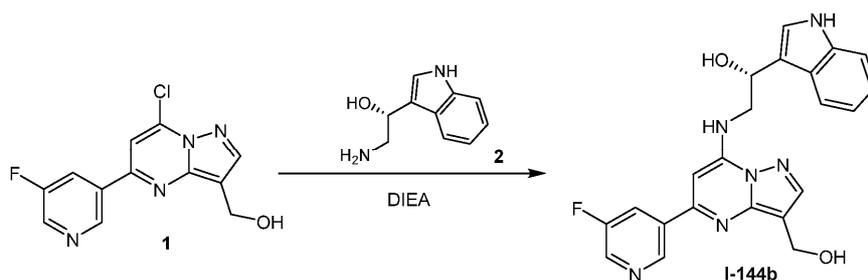
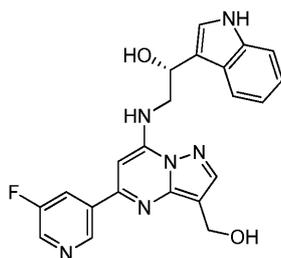


Схема синтеза:



Стадия 1: (1R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (I-144b)



К раствору [7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанола (66,45 мг, 215,31 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (83,48 мг, 645,93 мкмоль, 112,51 мкл, 3 экв.) и (1R)-2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанол (53,32 мг, 279,90 мкмоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который дважды очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая (1R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(гидроксиметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (18,50 мг, 44,21 мкмоль, выход 20,5%, чистота 100,0%, SFC: Rt= 3,628 мин, ee = 99,4%, $[\alpha]^{19,5}_D = +12,650$ (MeOH, c = 0,106 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,31 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,09-3,95 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 419,1 [M+H]⁺.

Пример 131.
Синтез I-150a

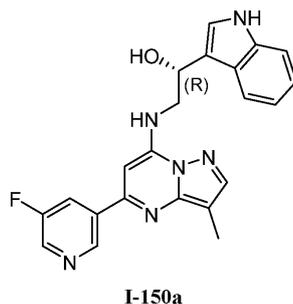
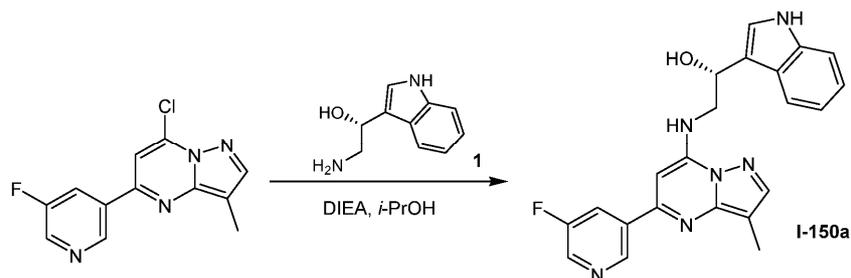
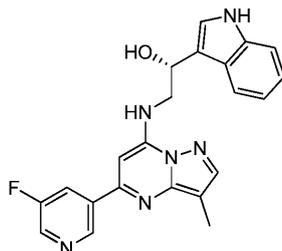


Схема синтеза:



Стадия 1: (1R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (I-150a)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 185,97 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (120,18 мг, 929,87 мкмоль, 161,96 мкл, 5 экв.) и (1R)-2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанол (46,06 мг, 241,77 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,12$), получая (1R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (15,35 мг, 38,14 мкмоль, выход 20,5%, чистота 100%, SFC: $R_t = 1,560$, ee = 99,008%, $[\alpha]_D^{22,1} = +6,048$ (MeOH, $c = 0,133$ г / 100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,25 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,30 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 132.

Синтез I-150b

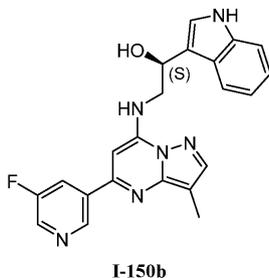
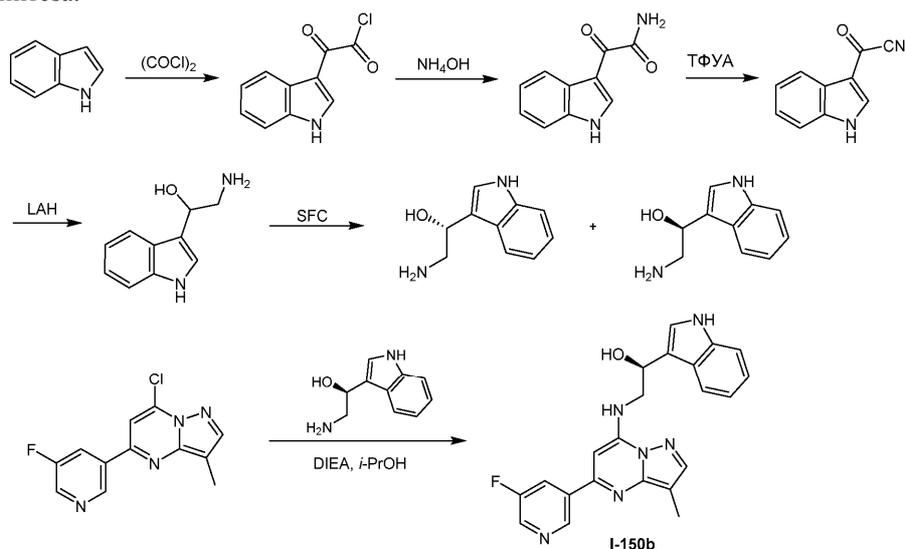
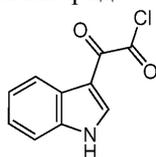


Схема синтеза:



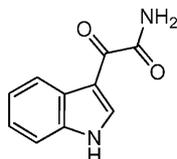
Стадия 1: 2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-ацетилхлорид



К раствору индола (10 г, 85,36 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли $(\text{COCl})_2$ (11,05 г, 87,07 ммоль, 7,62 мл, 1,02 экв.) при 0-5°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 3 ч. Суспензию желтого цвета фильтровали, осадок на фильтре промывали ПЭ (10 мл×2), сушили при пониженном давлении, получая неочищенный 2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-ацетил хлорид (15 г, 72,25 ммоль, выход 84,6%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 13,31 (ушир. s, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,34-8,25 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H).

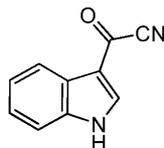
Стадия 2: 2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-ацетамид



К раствору $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (42,20 г, 337,17 ммоль, 46,37 мл, 28%, 10 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли 2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-ацетилхлорид (7 г, 33,72 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Суспензию фильтровали, остаток на фильтре промывали водой (20 мл×2), сушили при пониженном давлении, получая 2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-ацетамид (5,5 г, 28,00 ммоль, выход 83,0%, чистота 95,8%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,18 (ушир. s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 1H), 8,08 (ушир. s, 1H), 7,71 (ушир. s, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 189,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1H-индол-3-карбонил цианид

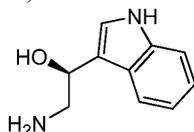


К раствору 2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-ацетамида (5,5 г, 28,00 ммоль, 1 экв.) и пиридина (6,64 г, 84,00 ммоль, 6,78 мл, 3 экв.) в EtOAc (100 мл) добавляли ТФУА (8,82 г, 42,00 ммоль, 5,84 мл, 1,5 экв.) при 10°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 10°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления NaHCO_3 (100 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл×3). Объединенные органические слои промывали 0,5N вод. HCl (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 1H-индол-3-карбонилцианид (3,2 г, 12,73 ммоль, выход 45,5%, чистота 67,7%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей

стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,88 (ушир. s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,58 (dd, $J=1,3, 7,0$ Гц, 1H), 7,34 (dq, $J=1,3, 7,2$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 171,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (1S)-2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанол

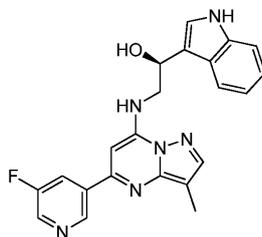


К раствору 1H-индол-3-карбонилцианида (1 г, 3,98 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли ЛАН (302,00 мг, 7,96 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,18$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь разбавляли ТГФ (50 мл), охлаждали до 0°C, последовательно гасили водой (0,3 мл), 10% вод. NaOH (0,3 мл), водой (0,9 мл). После перемешивания в течение 30 мин, смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от EtOAc/MeOH = 1/0 до 1/1, ТСХ: EtOAc/MeOH = 10/1, $R_f = 0,18$), получая продукт, который очищали с помощью разделения посредством SFC дважды (первое: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 35%-35%. второе: колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 45%-45%), получая (1R)-2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанол (120 мг, 629,91 мкмоль, выход 15,8%, чистота 92,5%, ee = 92,5%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,66 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 4,96 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,02 (d, $J=6,3$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 159,2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$. и (1S)-2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанол (125 мг, 602,96 мкмоль, выход 15,2%, чистота 85,0%, ee = 98,698%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,99 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,08-3,02 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 159,2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

Стадия 5 (1S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (I-150b)

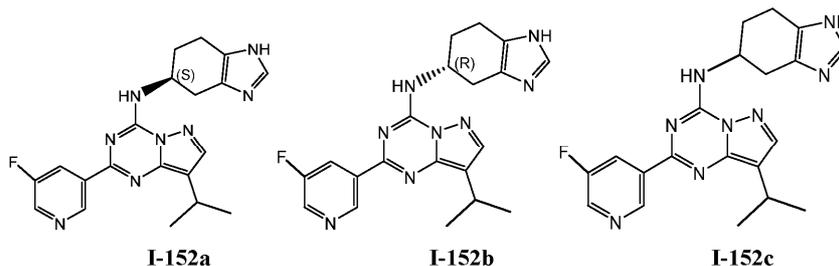


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 185,97 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (72,11 мг, 557,92 мкмоль, 97,18 мкл, 3 экв.) и (1S)-2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанол (57,47 мг, 277,22 мкмоль, 1,49 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,18$), получая (1S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (29,26 мг, 71,26 мкмоль, выход 38,3%, чистота 98,0%, SFC: $R_t = 2,204$, ee = 98,378, $[\alpha]_D^{21,4} = -8,227$ (MeOH, $c = 0,10$ г /100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,30 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 403,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 133.

Синтез I-152a, I-152b, I-152c

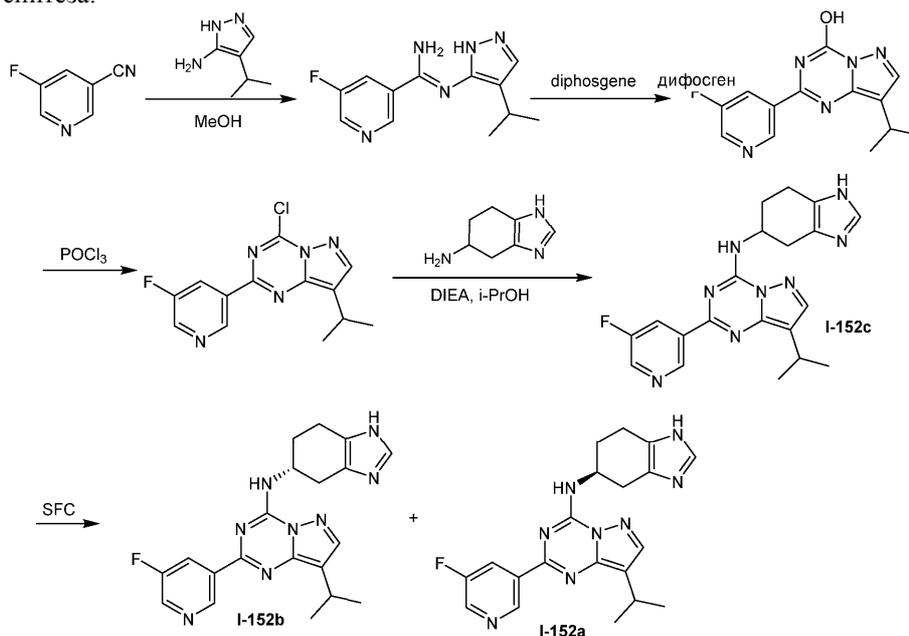


I-152a

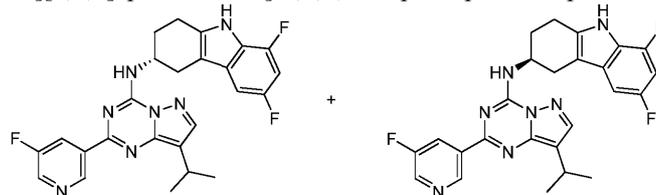
I-152b

I-152c

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-6,8-дифтор-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-152b) и (3S)-6,8-дифтор-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-152a)

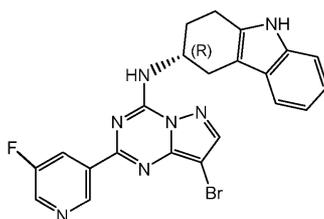


К раствору 6,8-дифтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (180 мг, 509,83 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазина (221,40 мг, 607,18 мкмоль, 1,19 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (527,13 мг, 4,08 ммоль, 710,42 мкл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,5$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,50$). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая продукт, который отделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 45%-45%, мин), получая пик 1 (SFC: Rt = 1,851) и пик 2 (SFC: Rt = 2,254). Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-100%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая энантиомер (64,24 мг, 114,88 мкмоль, выход 22,5%, чистота 98,4%, 2HCl, SFC: Rt = 1,851, ee = 100%, или $[\alpha]^{20,2}_D = 0,206$ (MeOH c = 0,110 г /100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 11,38 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,44 (d, J=10,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,02 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,86 (m, J=10,6 Гц, 1H), 4,84 (ушир. s, 1H), 3,22 (d, J=7,1, 14,0 Гц, 1H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,88 (d, J=15,4 Гц, 2H), 2,20 (ушир. s, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 478,3 [M+H]⁺. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-100%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая другой энантиомер (70,3 мг, 125,02 мкмоль, выход 24,5%, чистота 97,9%, 2HCl, SFC: Rt = 2,254, ee = 99,79%, или $[\alpha]^{20,2}_D = -0,239$ (MeOH c = 0,117 г /100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

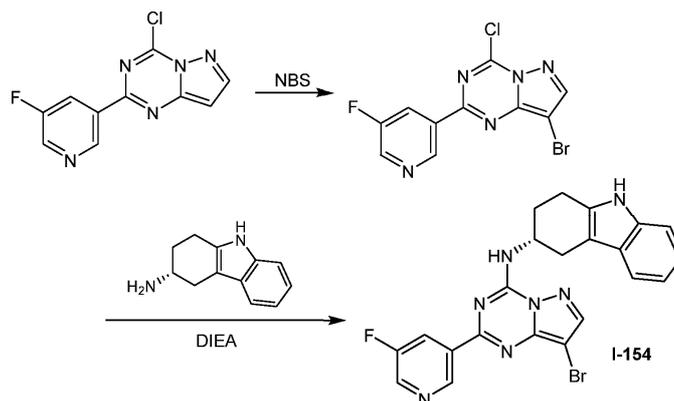
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 11,38 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,49-8,38 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,02 (dd, J=1,8, 9,4 Гц, 1H), 6,91-6,80 (m, 1H), 4,94-4,75 (m, 1H), 3,22 (d, J=6,9, 13,8 Гц, 1H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 478,2 [M+H]⁺.

Пример 134.
Синтез I-154

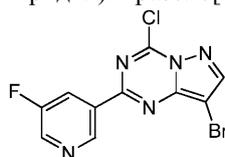


I-154

Схема синтеза:



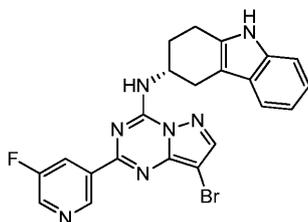
Стадия 1: 8-бром-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (110 мг, 423,02 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (2 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли NBS (82,82 мг, 465,33 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 8-бром-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (120 мг, 365,27 мкмоль, выход 86,4%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,56 (s, 1H), 8,68 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 327,9, 329,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (3R)-N-[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-154)



Смесь 8-бром-4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (70 мг, 204,55 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (41,91 мг, 225,00 мкмоль, 1,1 экв.) и DIEA (79,31 мг, 613,65 мкмоль, 106,89 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 63%-93%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (32,48 мг, 58,92 мкмоль, выход 28,8%, чистота 100,0%, 2HCl, или $[\alpha]_D^{22,1} = 0,234$ (MeOH, $c = 0,105$ г/100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,85-8,72 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,34 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08-2,86 (m, 3H), 2,43-2,17 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 480,1, 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 135.
Синтез I-155

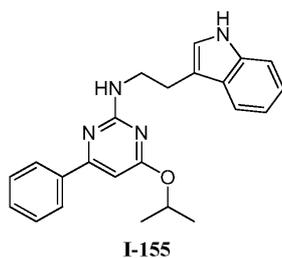
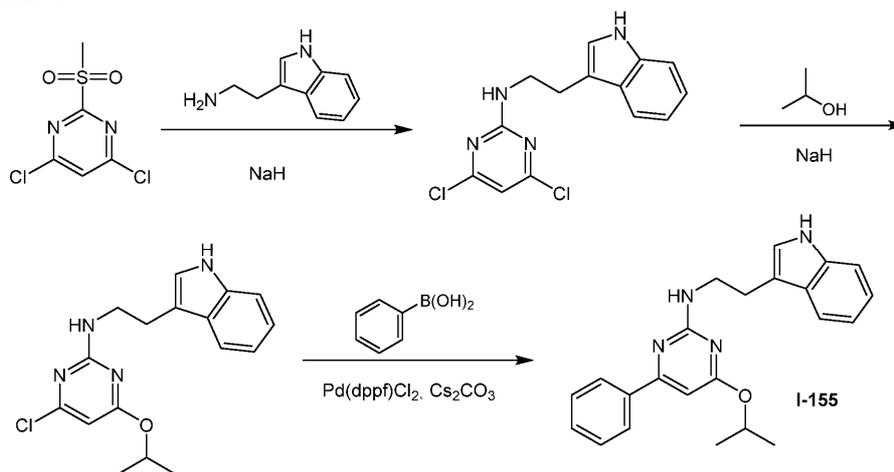
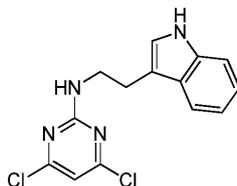


Схема синтеза:



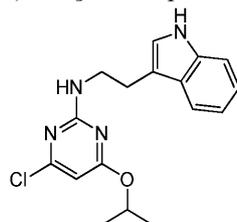
Стадия 1: 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин



К смеси 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (666,77 мг, 4,16 ммоль, 1,05 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли NaH (237,58 мг, 5,94 ммоль, 1,5 экв.) в ледяной бане в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 мин, смесь охлаждали до -60°C и по каплям добавляли 4,6-дихлор-2-метилсульфонил-пиримидин (900 мг, 3,96 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) и поддерживали температуру ниже -55°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -55°C. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (15 мл), разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали H₂O (15 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/3, R_f = 0,43), получая 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (570 мг, 1,48 ммоль, выход 37,5%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,96 (ушир. s, 1H), 7,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,37 (ушир. s, 1H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,00 (t, J=6,7 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 307,0, 309,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин

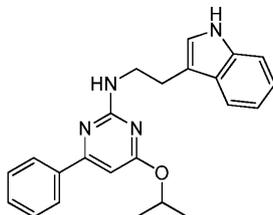


К раствору i-PrOH (75,12 мг, 1,25 ммоль, 95,70 мкл, 1,2 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли NaH (62,50 мг, 1,56 ммоль, 1,5 экв.), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор 4,6-дихлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2-амин (400 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл), смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. К смеси добавляли H₂O (3 мл) и концентрировали, получая оста-

ток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,5$), получая 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин (470 мг, 710,37 мкмоль, выход 68,2%, чистота 50%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,03 (ушир. s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,36 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,26 (d, $J=19,3$ Гц, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,05 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,62-1,18 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: N-(2-(1H-индол-3-ил)этил)-4-изопропокси-6-фенилпиримидин-2-амин (1-155)



К смеси 4-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-6-изопропокси-пиримидин-2-амин (450 мг, 680,15 мкмоль, 1 экв.) и фенилбороновой кислоты (124,39 мг, 1,02 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (49,77 мг, 68,01 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (664,81 мг, 2,04 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь помещали в трубку с микроволновым излучением и нагревали при 110°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-4-изопропокси-6-фенил-пиримидин-2-амин (19,18 мг, 44,68 мкмоль, выход 6,6%, чистота 95,3%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,76 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,58 (t, $J=6,6$ Гц, 3H), 7,31 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,13 (td, $J=6,1, 12,2$ Гц, 1H), 3,89 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,13 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,32 (d, $J=6,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 373,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 136.

Синтез I-160a, I-160b и I-160c

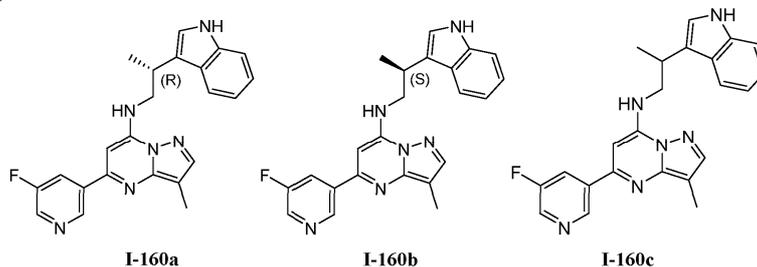
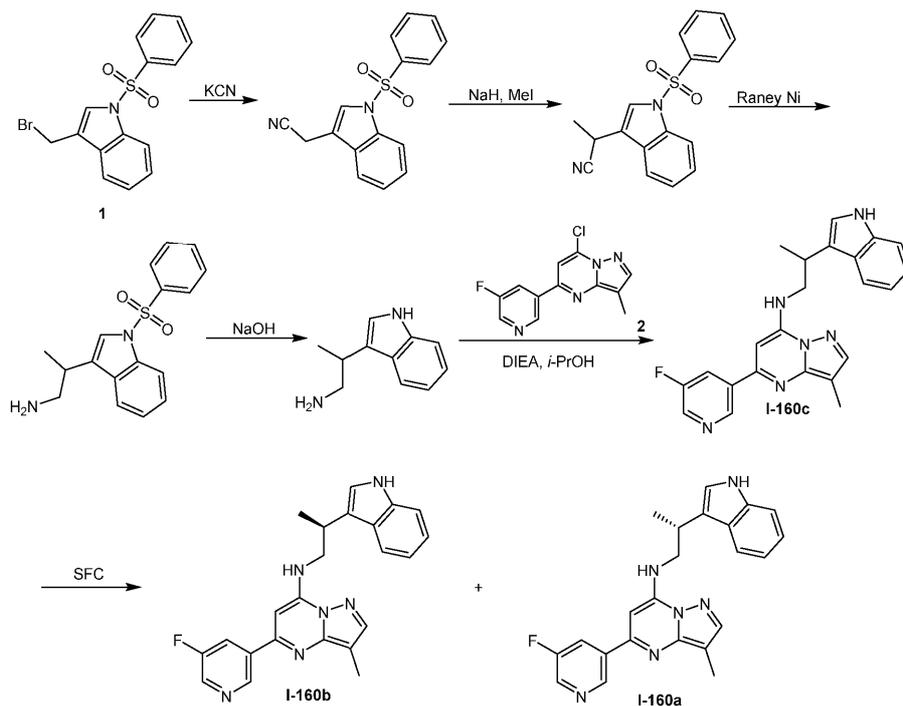
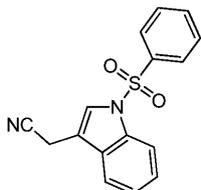


Схема синтеза:



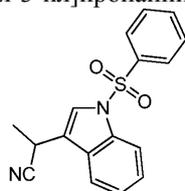
Стадия 1: 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]ацетонитрил



Раствор 1-(бензолсульфонил)-3-(бромметил)индола (7 г, 19,99 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли к хорошо перемешиваемой суспензии KCN (2,07 г, 31,79 ммоль, 1,59 экв.) в ДМСО (50 мл) и ТГФ (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 15,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 3/1, R_f = 0,30) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно и оставалось исходное вещество. К смеси добавляли KCN (1,76 г, 27,03 ммоль, 1,35 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли ледяную воду (200 мл). Смесь подвергали экстракции ЕтОAc (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, R_f = 0,30), получая 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]ацетонитрил (2,0 г, 5,47 ммоль, выход 27,6%, чистота 81,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,02 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 3,97 (d, J=1,0 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 297,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-[1-(Бензолсульфонил)индол-3-ил]пропаннитрил

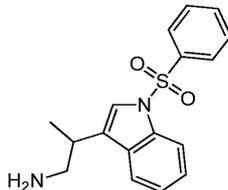


К раствору 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]ацетонитрила (1 г, 2,73 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 1,09 мл, 1 экв.) по каплям при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. К смеси по каплям добавляли раствор MeI (387,96 мг, 2,73 ммоль, 170,16 мкл, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 3/1, R_f = 0,38) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. К смеси добавляли ледяную воду (30 мл), смесь подвергали экстракции ЕтОAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, полу-

чая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,38$), получая 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]пропаннитрил (420 мг, 1,14 ммоль, выход 41,6%, чистота 84,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,03 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 4,13 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,75 (d, $J=7,1$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 311,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

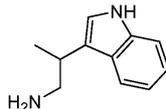
Стадия 3: 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]пропан-1-амин



К раствору 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]пропаннитрила (420 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Raney-Ni (453,70 мг, 5,30 ммоль, 4,66 экв.) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (910,00 мг, 6,49 ммоль, 1 мл, 5,71 экв.). Смесь дегазировали и продували посредством H_2 3 раза, перемешивали при 25°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,16$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]пропан-1-амин (330 мг, 818,70 мкмоль, выход 72,0%, чистота 78,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,01 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 4,93 (ушир. s, 2H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 315,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

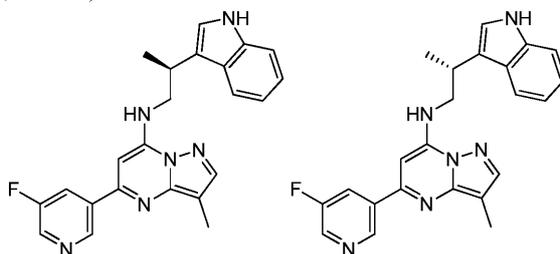
Стадия 4: 2-(1H-индол-3-ил)пропан-1-амин



К раствору 2-[1-(бензолсульфонил)индол-3-ил]пропан-1-амина (330 мг, 818,70 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NaOH (327,46 мг, 8,19 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,20$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь концентрировали и воду (10 мл) добавляли. Смесь подвергали экстракции EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 2-(1H-индол-3-ил)пропан-1-амин (130 мг, 746,09 мкмоль, выход 91,1%, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,05 (ушир. s, 1H), 7,67 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,21 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,12 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 3H).

Стадия 5: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2S)-2-(1H-индол-3-ил)пропил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин и 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2R)-2-(1H-индол-3-ил)пропил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-160a, I-160b)



К смеси 2-(1H-индол-3-ил)пропан-1-амина (130 мг, 746,09 мкмоль, 1 экв.) и 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (200,59 мг, 746,09 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (289,28 мг, 2,24 ммоль, 389,87 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч в атмосфере N_2 и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,34$), получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)пропил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (300 мг, 689,22 мкмоль, выход 92,4%, чистота 92,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое отделяли посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 40%-40%, мин). Раствор концентрировали, получая неочищенные продукты, которые очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 48%-68%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, полу-

чая энантиомер (27,27 мг, 57,61 мкмоль, выход 8,4%, чистота 100,0%, 2HCl, SFC: Rt = 3,079 мин, ee = 98,49%, или $[\alpha]^{23,9}_D = +48,385$ (MeOH, c = 0,110 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,73 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (t, J=7,1 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,1 [M+H]⁺; и

другой энантиомер (64,75 мг, 136,78 мкмоль, выход 19,85%, чистота 100%, 2HCl, SFC: Rt = 3,374 мин, ee = 98,93%, или $[\alpha]^{23,8}_D = -32,08$ (MeOH, c = 0,120 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,73 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (t, J=7,5 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,1 [M+H]⁺.

Пример 137.

Синтез I-162

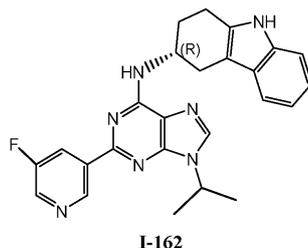
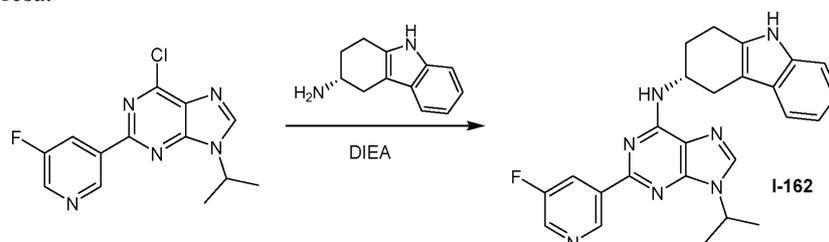
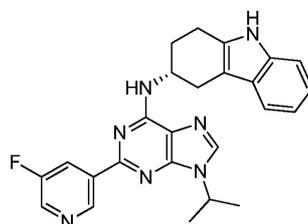


Схема синтеза:



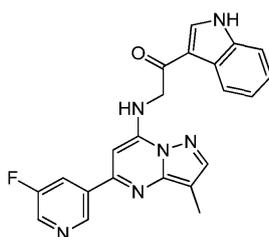
Стадия 1: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-162)



Смесь 6-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурина (60 мг, 187,17 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (38,35 мг, 205,89 мкмоль, 1,1 экв.) и DIEA (72,57 мг, 561,51 мкмоль, 97,81 мкл, 3 экв.) в i-PrOH (6 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 60%-90%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-9-изопропил-пурин-6-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (30,19 мг, 58,51 мкмоль, выход 31,3%, чистота 99,7%, 2HCl, $[\alpha]^{22,3}_D = -22,78$ (MeOH, c = 0,149 г/100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

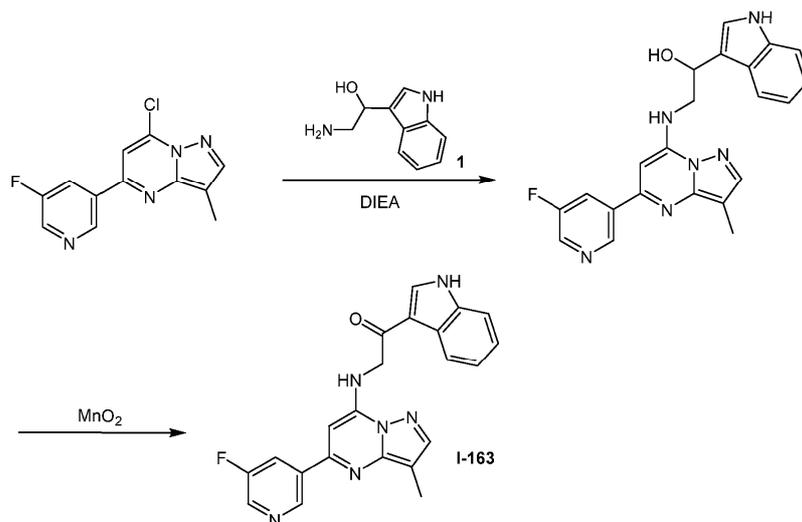
^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,57 (ушир. s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,14 (J=8,0 Гц, 1H), 8,99 (ушир. s, 1H), 7,31 (J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,23-5,12 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,28 (J=5,0 Гц, 1H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,90 (J=6,8, 15,3 Гц, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,27 (td, J=7,0, 13,7 Гц, 1H), 1,78-1,74 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 442,1 [M+H]⁺.

Пример 138.
Синтез I-163

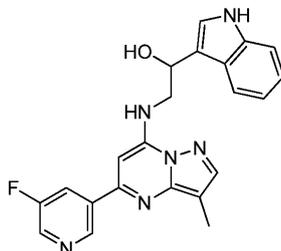


I-163

Схема синтеза:



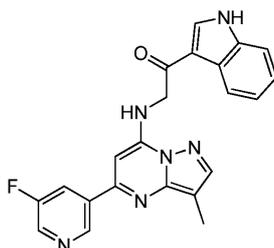
Стадия 1: 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (70 мг, 260,36 мкмоль, 1 экв.), 2-амино-1-(1H-индол-3-ил)этанола (53,72 мг, 260,36 мкмоль, 1 экв.), DIEA (100,95 мг, 781,09 мкмоль, 136,05 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ДХМ до ДХМ/MeOH = 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,60), получая 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (80 мг, 152,08 мкмоль, выход 58,4%, чистота 76,5%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,38 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,92 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 403,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанол (I-163)



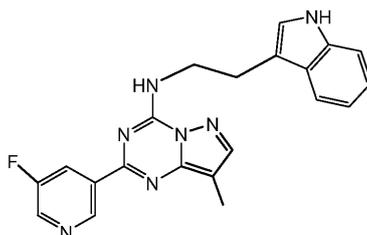
К раствору 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-

3-ил)этанола (80 мг, 152,08 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли MnO_2 (396,64 мг, 4,56 ммоль, 30 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% HCl)-ACN; В%: 40%-70%, 8 мин) дважды с последующей лиофилизацией, получая 2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)этанон (13,82 мг, 27,88 мкмоль, выход 18,3%, чистота 95,5%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,76 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,48 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,2 $[M+H]^+$.

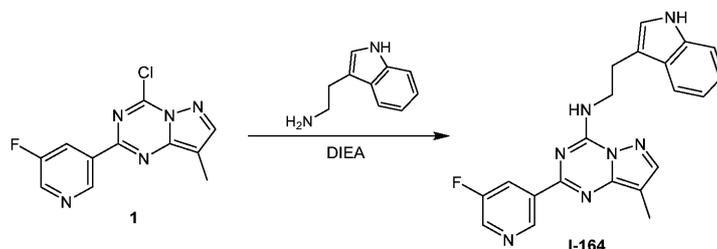
Пример 139.

Синтез I-164

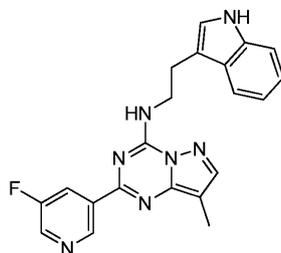


I-164

Схема синтеза:



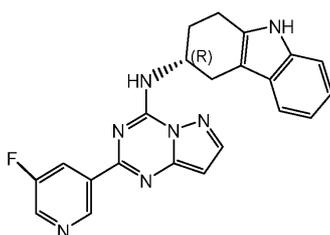
Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-164)



К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (50 мг, 182,24 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (32,12 мг, 200,47 мкмоль, 1,1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (188,43 мг, 1,46 ммоль, 253,95 мкл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 3/1, R_f = 0,2) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Agela DuraShell 150 мм×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 9 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (22,72 мг, 48,65 мкмоль, выход 26,7%, чистота 98,6%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

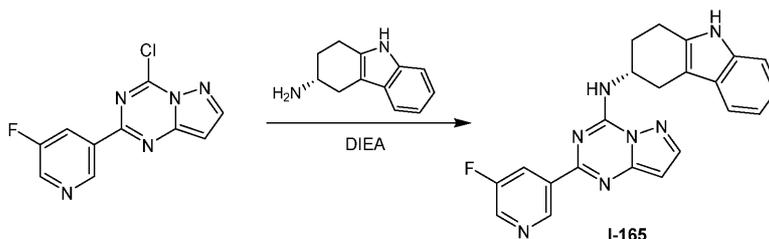
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,83 (ушир. s, 1H), 8,59 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (dd, $J=2,4, 6,1$ Гц, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,05-6,91 (m, 3H), 4,05 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,19 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 388,2 $[M+H]^+$.

Пример 140.
Синтез I-165

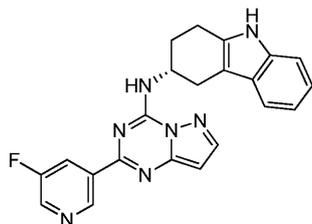


I-165

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-165)

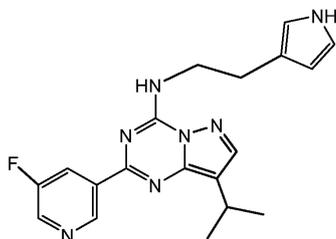


Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (44,89 мг, 172,65 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (39,30 мг, 189,92 мкмоль, 1,1 экв.) и DIEA (66,94 мг, 517,95 мкмоль, 90,22 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (20,39 мг, 42,52 мкмоль, выход 24,6%, чистота 98,5%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,46 (s, 1H), 8,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,13 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,11-2,88 (m, 3H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 400,2 [M+H]⁺; Оптическое вращение ([α]_D²¹⁴ = 0,396 (MeOH, c = 0,102 г/100 мл).

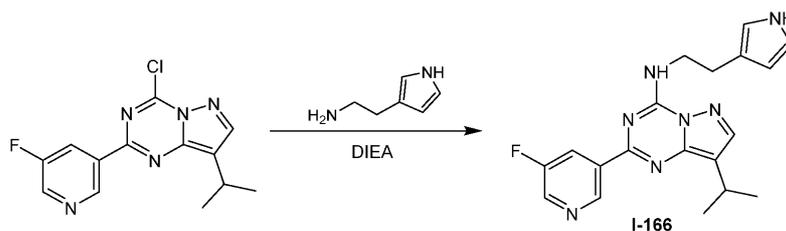
Пример 141.

Синтез I-166

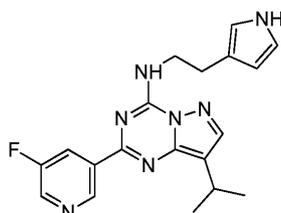


I-166

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[2-(1H-пиррол-3-ил)этил]пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-166)



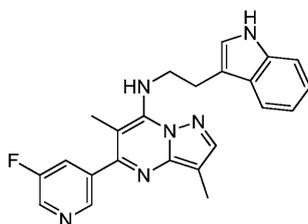
К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазина (50 мг, 168,66 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (21,80 мг, 168,66 мкмоль, 29,38 мкл, 1 экв.) и 2-(1H-пиррол-3-ил)этанамин (27,87 мг, 252,99 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]);

В%: 60%-90%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[2-(1H-пиррол-3-ил)этил]пирозоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (15,28 мг, 32,18 мкмоль, выход 19,1%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,93 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,41 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,65 (d, J=2,4 Гц, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,84 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 366,2 [M+H]⁺.

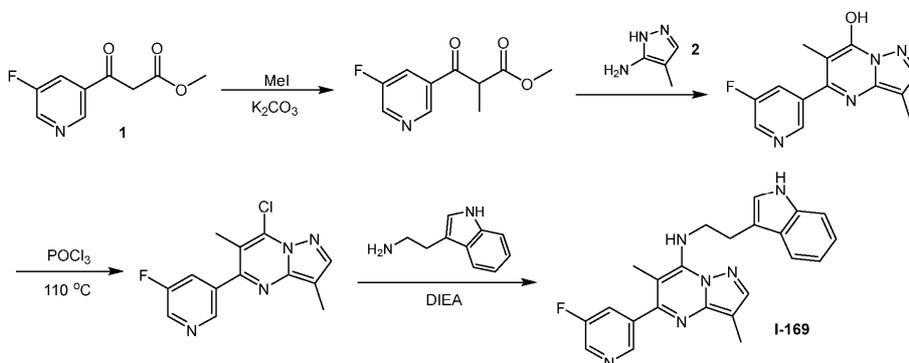
Пример 142.

Синтез I-169

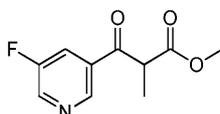


I-169

Схема синтеза:



Стадия 1: метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-2-метил-3-оксо-пропаноат

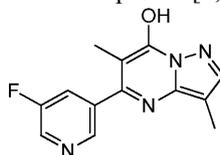


К раствору метил-(Z)-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-гидрокси-проп-2-еноата (600,00 мг, 2,83 мкмоль, 1 экв.) и MeI (401,71 мг, 2,83 мкмоль, 176,19 мкл, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K₂CO₃ (391,14 мг, 2,83

мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,37), получая указанный продукт метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-2-метил-3-оксопропаноат (605 мг, 2,69 мкмоль, выход 95,0%, чистота 93,9%) в виде масла желтого цвета.

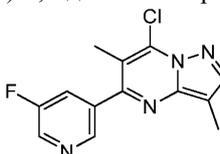
¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ ppm 9,00 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78-8,61 (m, 1H), 8,03-7,90 (m, 1H), 4,36 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,57-1,52 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 212,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



Метил-3-(5-фтор-3-пиридил)-2-метил-3-оксопропаноат (300 мг, 1,33 мкмоль, 1 экв.), 4-метил-1H-пиразол-5-амин (647,37 мг, 6,67 мкмоль, 5 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в AcOH (5 мл). Герметизированную трубку нагревали при 150°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (300 мг, 1,16 мкмоль, выход 87,14%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

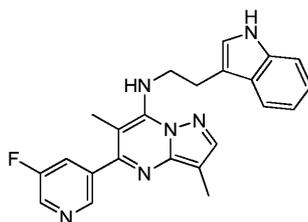
Стадия 3: 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 5-(5-фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (270 мг, 1,05 мкмоль, 1 экв.) в POCl₃ (8,25 г, 53,80 мкмоль, 5,00 мл, 51,46 экв.) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (50 г), экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,51), получая 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (200 мг, 337,55 мкмоль, выход 32,3%, чистота 46,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,01 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 277,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-169)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 168,78 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (40,56 мг, 253,17 мкмоль, 1,5 экв.) в i-PrOH (4 мл) добавляли DIEA (87,25 мг, 675,11 мкмоль, 117,59 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 50%-80%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3,6-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (33,61 мг, 83,93 мкмоль, выход 49,7%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,49 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,2 [M+H]⁺.

Пример 143.
Синтез I-171

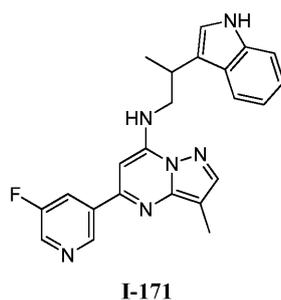
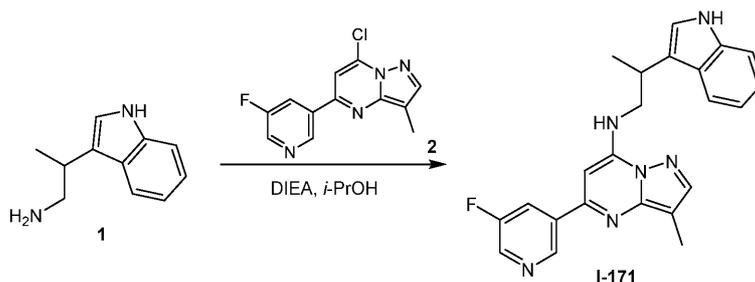
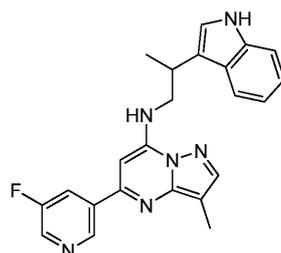


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)пропил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-171)



Смесь 2-(1H-индол-3-ил)пропан-1-амина (30 мг, 172,17 мкмоль, 1 экв.) и 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (46,29 мг, 172,17 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (6 мл) добавляли DIEA (66,76 мг, 516,52 мкмоль, 89,97 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 48%-68%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)пропил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (18,71 мг, 39,52 мкмоль, выход 23,0%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,80 (ушир. s, 1H), 8,44 (ушир. s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (ушир. s, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,1 [M+H]⁺.

Пример 144.
Синтез I-172

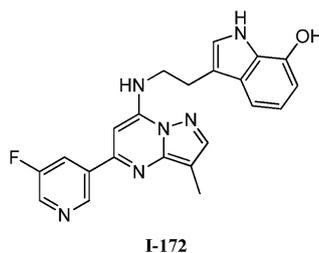
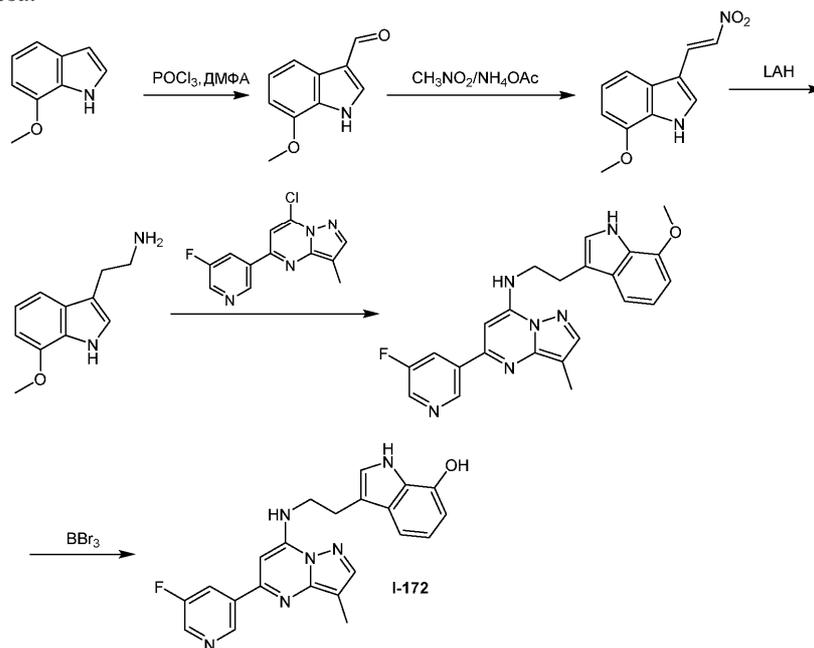
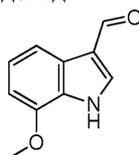


Схема синтеза:



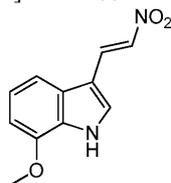
Стадия 1: 7-метокси-1H-индол-3-карбальдегид



К раствору POCl_3 (1,13 г, 7,37 ммоль, 684,85 мкл, 1,08 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли 7-метокси-1H-индол (1 г, 6,79 ммоль, 884,96 мкл, 1 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при $0\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 3 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,25$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. pH смеси довели до 10-12 с помощью 2 н. NaOH. Смесь подвергали экстракции ДХМ (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 5/2, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,25$), получая 7-метокси-1H-индол-3-карбальдегид (900 мг, 5,03 ммоль, выход 74,1%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества розового цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 10,07 (s, 1H), 9,18 (ушир. s, 1H), 7,89 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 176,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

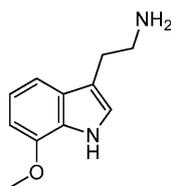
Стадия 2: 7-метокси-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол



Смесь 7-метокси-1H-индол-3-карбальдегида (900 мг, 5,03 ммоль, 1 экв.) и NH_4OAc (504,52 мг, 6,55 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли CH_3NO_2 (11,30 г, 185,12 ммоль, 10 мл, 36,77 экв.). Смесь дегазировали и продували посредством N_2 3 раза и перемешивали при 80°C в течение 19 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,60$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 5/2, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,60$), получая 7-метокси-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол (660 мг, 2,87 ммоль, выход 57,1%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,92 (ушир. s, 1H), 8,29 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,80 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

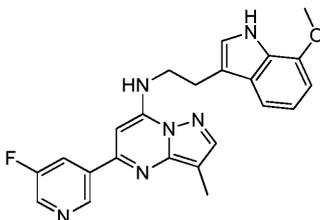
Стадия 3: 2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этанамин



К раствору 7-метокси-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индола (300 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли LiAlH_4 (247,86 мг, 6,53 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,10$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. К смеси добавляли 2 мл H_2O и 1 мл 2 н. NaOH . Смесь фильтровали и концентрировали, получая 2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этанамин (240 мг, 1,20 ммоль, выход 91,8%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,22 (ушир. s, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H).

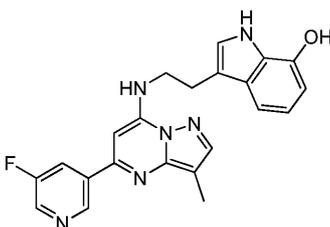
Стадия 4: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (230 мг, 855,48 мкмоль, 1 экв.), 2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этанамин (217,00 мг, 1,03 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (331,70 мг, 2,57 ммоль, 447,03 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (240 мг, 490,42 мкмоль, выход 57,3%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,72 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,43 (td, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-7-ол (I-172)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амина (200 мг, 480,25 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли VBr_3 (240,63 мг, 960,50 мкмоль, 92,55 мкл, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0~20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли 1 мл MeOH . Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-7-ол (22,74 мг, 45,54 мкмоль, выход 9,5%, чистота 95,2%, 2HCl) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,71 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,43 ($J=9,0$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,69 (td, $J=3,8, 7,9$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 145.

Синтез I-175

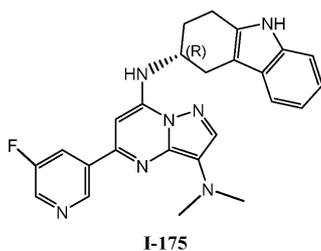
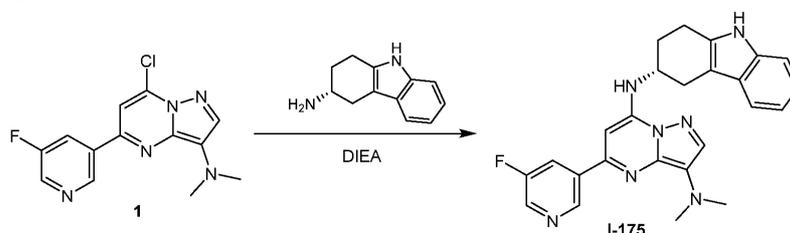
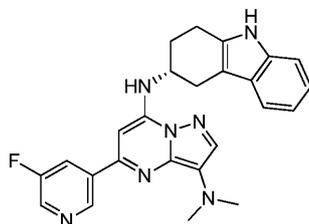


Схема синтеза:



[Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-N7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамин (I-175)]



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (50 мг, 171,40 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (66,46 мг, 514,21 мкмоль, 89,56 мкл, 3 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (35,12 мг, 188,54 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-N7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамин (22,71 мг, 43,35 мкмоль, выход 25,3%, чистота 98,2%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66-8,55 (m, 2H), 8,49 (ушир. s, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 4,56 (ушир. s, 1H), 3,37 (s, 6H), 3,18-3,01 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,28-2,09 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 442,3 [M+H]⁺.

Пример 146.

Синтез I-177

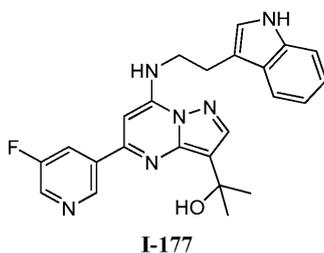
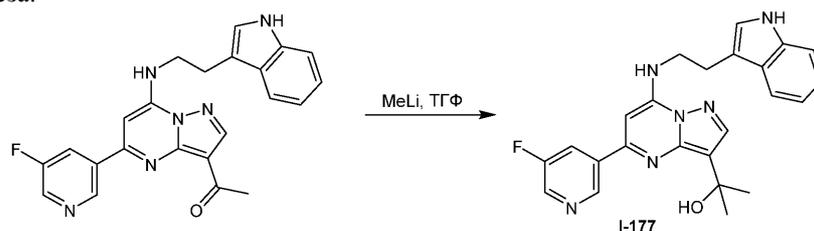
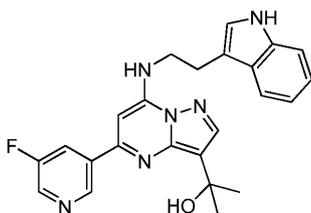


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пропан-2-ол (I-177)



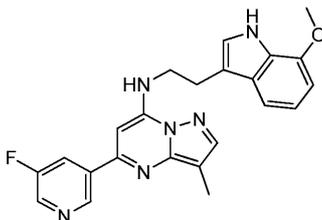
К MeLi (1,3 М, 5 мл, 57,13 экв.) добавляли раствор 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанона (50 мг, 113,77 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) по каплям в атмосфере N₂ атмосфере при -20°C. Смесь перемешивали в N₂ атмосфере при -20°C в течение 0,5 ч. Реакцию гасили водой (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×30 5μ;

подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃)-АСН]; В%: 40%-60%, 9 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]пропан-2-ол (13,48 мг, 31,31 мкмоль, выход 27,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,43 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (td, J=2,0, 9,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=2,8, 6,0 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,86 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,18 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,72 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 431,1 [M+H]⁺.

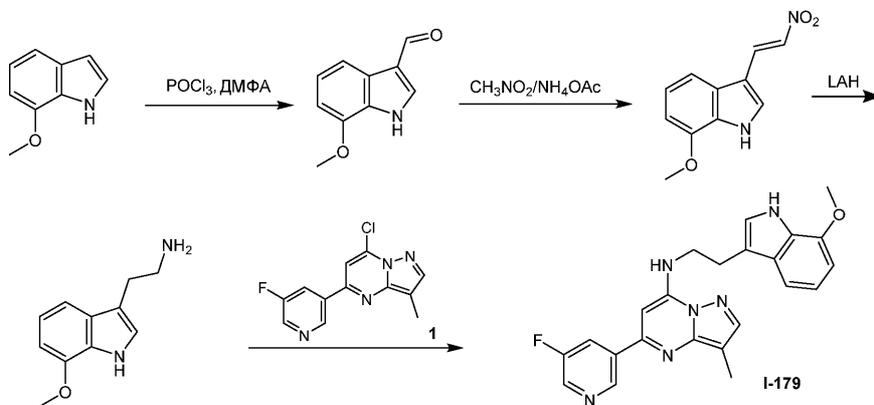
Пример 147.

Синтез I-179

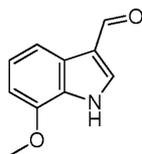


I-179

Схема синтеза:



Стадия 1: 7-метокси-1H-индол-3-карбальдегид

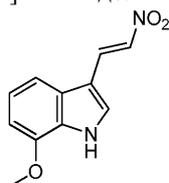


К раствору POCl₃ (1,13 г, 7,37 ммоль, 684,85 мкл, 1,08 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли 7-метокси-1H-индол (1 г, 6,79 ммоль, 884,96 мкл, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0~20°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. рН смеси довели до 10~12 с помощью 2 н. NaOH. Смесь подвергали экстракции ДХМ (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25), получая 7-метокси-1H-индол-3-карбальдегид (900 мг, 5,03 ммоль, выход 74,1%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества розового цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,07 (s, 1H), 9,18 (ушир. s, 1H), 7,89 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (d,

$J=3,1$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 176,1 $[M+H]^+$.

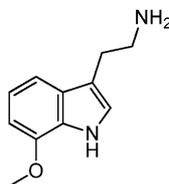
Стадия 2: 7-метокси-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол



Смесь 7-метокси-1H-индол-3-карбальдегида (900 мг, 5,03 ммоль, 1 экв.) и NH_4OAc (504,52 мг, 6,55 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли CH_3NO_2 (11,30 г, 185,12 ммоль, 10 мл, 36,77 экв.). Смесь дегазировали и продували посредством N_2 3 раза и перемешивали при $80^\circ C$ в течение 19 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЭтОAc = 1/1, $R_f = 0,60$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЭтОAc = 1/0 до 5/2, ТСХ: ПЭ/ЭтОAc = 1/1, $R_f = 0,60$), получая 7-метокси-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индол (660 мг, 2,87 ммоль, выход 57,1%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,92 (ушир. s, 1H), 8,29 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=13,5$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,80 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

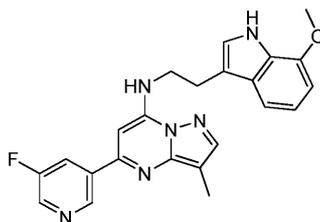
Стадия 3: 2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этанамин



К раствору 7-метокси-3-[(E)-2-нитровинил]-1H-индола (300 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли $LiAlH_4$ (247,86 мг, 6,53 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/ЭтОAc = 3/1, $R_f = 0,10$) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. К смеси добавляли H_2O (2 мл), затем 2 н. NaOH (1 мл). Смесь фильтровали и концентрировали, получая 2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этанамин (240 мг, 1,20 ммоль, выход 91,8%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,22 (ушир. s, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 2H).

Стадия 4: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (I-179)

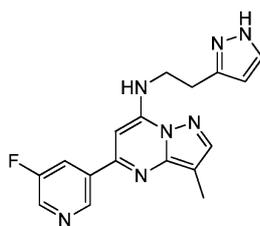


Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (230 мг, 855,48 мкмоль, 1 экв.), 2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этанамин (217,00 мг, 1,03 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (331,70 мг, 2,57 ммоль, 447,03 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell 150 мм×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(7-метокси-1H-индол-3-ил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (240 мг, 490,42 мкмоль, выход 57,3%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,72 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,43 (td, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 417,1 $[M+H]^+$.

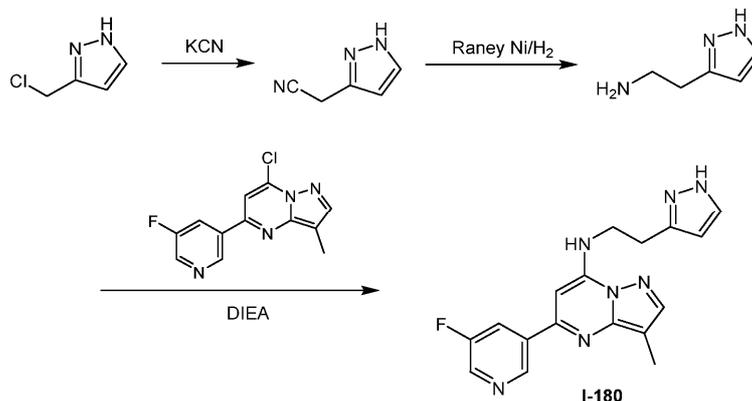
Пример 148.

Синтез I-180

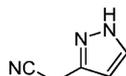


I-180

Схема синтеза:



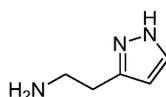
Стадия 1: 2-(1H-пиразол-3-ил)ацетонитрил



К раствору 3-(хлорметил)-1H-пиразола (350 мг, 2,29 ммоль, 1 экв., HCl) в CH₃CN (5 мл) добавляли KCN (300 мг, 4,61 ммоль, 197,37 мкл, 2,01 экв.) и H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. ТСХ (ДХМ/МеОН = 10/1, R_f = 0,4) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1H-пиразол-3-ил)ацетонитрил (150 мг, 1,33 ммоль, выход 58,2%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,95 (s, 2H); ЭР-ЖХМС: правильной массы не было найдено.

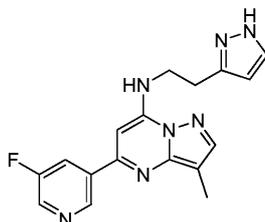
Стадия 2: 2-(1H-пиразол-3-ил)этанамин



К раствору 2-(1H-пиразол-3-ил)ацетонитрила (150 мг, 1,33 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Raney-Ni (600 мг, 7,00 ммоль, 5,26 экв.) в атмосфере Ar. Суспензию дегазировали и продували посредством H₂ 3 раза. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi) при 20°C в течение 12 ч. ТСХ (ДХМ/МеОН = 10/1, R_f = 0,4) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1H-пиразол-3-ил)этанамин (100 мг, 899,73 мкмоль, выход 67,6%, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,64 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,82 (d, J=17,6 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС: правильной массы не было найдено.

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(1H-пиразол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-180)



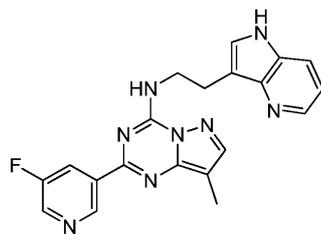
К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (75 мг, 279,53

мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (180,64 мг, 1,40 ммоль, 243,45 мкл, 5 экв.) и 2-(1H-пирозол-3-ил)этанамин (62,14 мг, 559,07 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(1H-пирозол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (21,84 мг, 48,89 мкмоль, выход 17,5%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (td, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,80 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,16 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,37 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 338,1 [M+H]⁺.

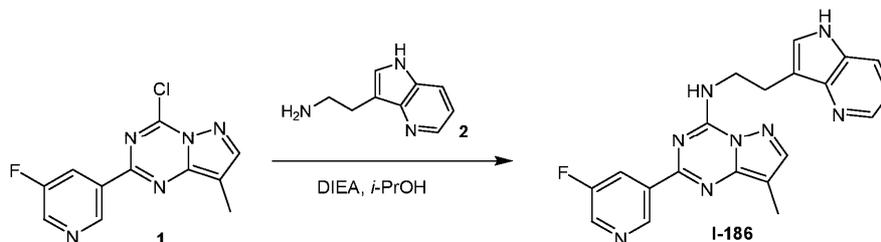
Пример 149.

Синтез I-186

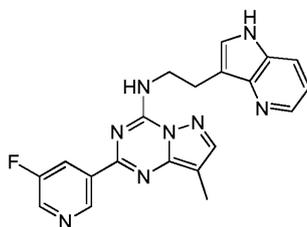


I-186

Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-186)

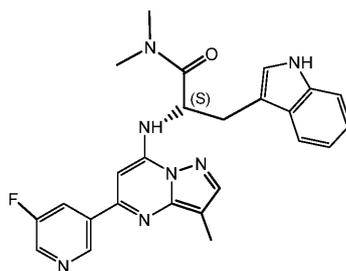


К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (50 мг, 189,64 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (73,53 мг, 568,92 мкмоль, 99,09 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этанамин (40 мг, 248,13 мкмоль, 1,31 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 10%-40%, 9 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (30,06 мг, 60,39 мкмоль, выход 31,8%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,37 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,92 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,48 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=10,5 Гц, 2H), 7,55 (dd, J=5,9, 8,2 Гц, 1H), 4,19 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,38 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,1 [M+H]⁺.

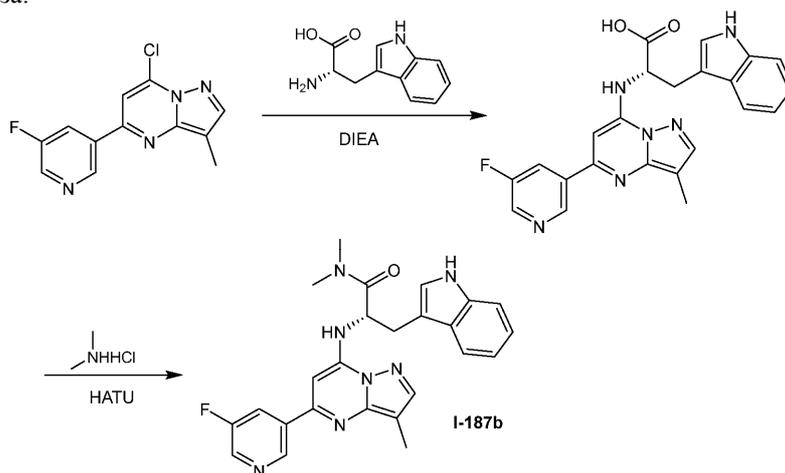
Пример 150.

Синтез I-187b

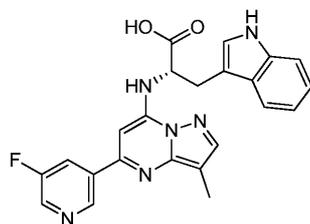


I-187b

Схема синтеза:



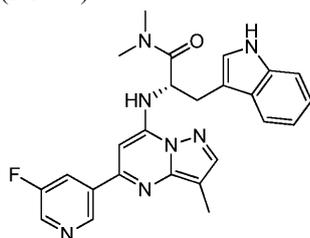
Стадия 1: (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-3-(1H-индол-3-ил)пропановая кислота



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 380,71 мкмоль, 1 экв.), (2S)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (77,75 мг, 380,71 мкмоль, 1 экв.), DIEA (147,61 мг, 1,14 ммоль, 198,93 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-3-(1H-индол-3-ил)пропановую кислоту (160 мг, 371,72 мкмоль, выход 97,6%, чистота 100,0%) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,69 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 431,2[M+H]⁺.

Стадия 2: (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-3-(1H-индол-3-ил)-N,N-диметилпропанамид (I-187b)



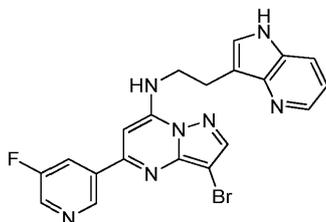
К раствору (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-3-(1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (80 мг, 183,26 мкмоль, 1 экв.) и N-метилметанамин; гидрохлорида (29,89 мг, 366,52 мкмоль, 2,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли HATU (139,36 мг, 366,52 мкмоль, 2,0 экв.) и Et₃N (92,72 мг, 916,30 мкмоль, 127,54 мкл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с по-

мощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]-3-(1H-индол-3-ил)-N,N-диметил-пропанамид (17,77 мг, 32,74 мкмоль, выход 17,9%, чистота 97,7%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,73 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,52 (dd, J=3,0, 14,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 458,3 [M+H]⁺.

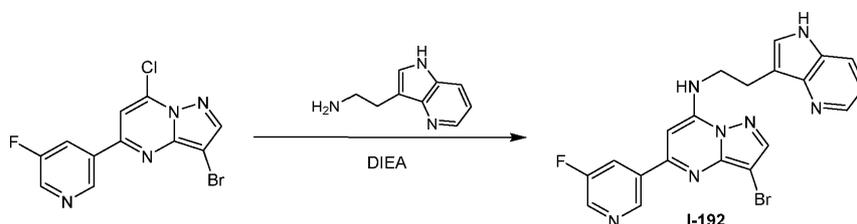
Пример 151.

Синтез I-192

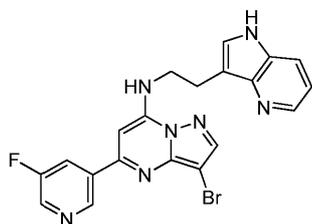


I-192

Схема синтеза:



Стадия 1: 3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-192)

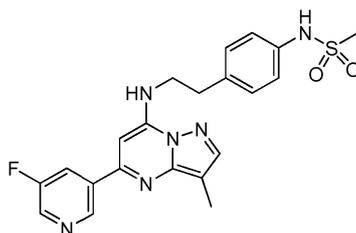


К раствору 3-бром-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 305,31 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли 2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этанамин (50 мг, 310,17 мкмоль, 1,02 экв.) и DIEA (118,38 мг, 915,92 мкмоль, 159,54 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (37,41 мг, 65,74 мкмоль, выход 21,5%, чистота 98,7%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,72 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,50-8,47 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (dd, J=5,9, 8,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,03 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,39 (t, J=6,8 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 452,0, 454,0 [M+H]⁺.

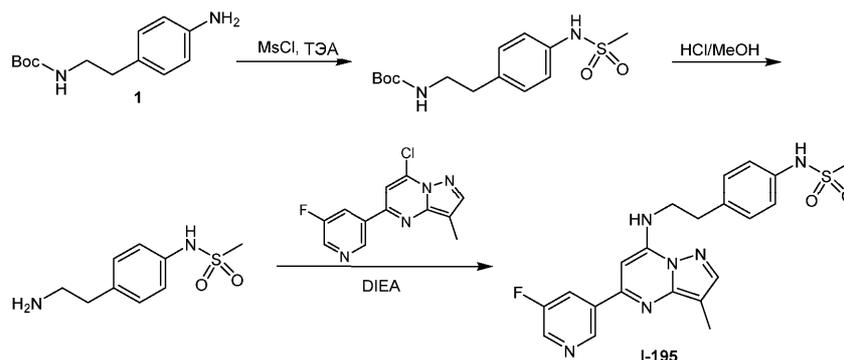
Пример 152.

Синтез I-195

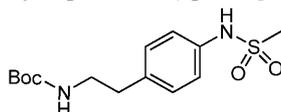


I-195

Схема синтеза:



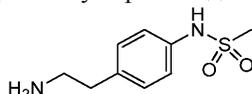
Стадия 1: трет-бутил N-[2-[4-(метансульфонамидо)фенил]этил]карбамат



К раствору трет-бутил N-[2-(4-аминофенил)этил]карбамата (150 мг, 634,76 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (327,20 мг, 2,86 ммоль, 221,08 мкл, 4,5 экв.) и ТЭА (321,16 мг, 3,17 ммоль, 441,76 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,37), получая трет-бутил N-[2-[4-(метансульфонамидо)фенил]этил]карбамат (190 мг, 186,13 мкмоль, выход 29,3%, чистота 30,8%) в виде бесцветного масла.

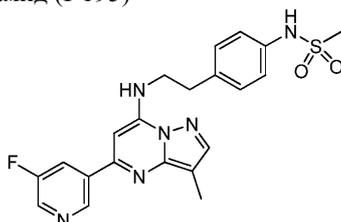
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,11 (m, 4H), 6,45 (ушир. s, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 3,37 (d, J=6,8 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,79 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 337,1 [M+Na]⁺.

Стадия 2: N-[4-(2-аминоэтил)фенил]метансульфонамид



К раствору трет-бутил N-[2-[4-(метансульфонамидо)фенил]этил]карбамата (190 мг, 186,13 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (212,23 мг, 1,86 ммоль, 137,81 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,06) показала, что исходный материал был израсходован. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный N-[4-(2-аминоэтил)фенил]метансульфонамид (61 мг, неочищенный, ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: N-[4-[2-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенил]метансульфонамид (I-195)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (48,80 мг, 185,80 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (120,07 мг, 929,01 мкмоль, 161,81 мкл, 5 экв.) и N-[4-(2-аминоэтил)фенил]метансульфонамид (61 мг, 185,80 мкмоль, 1 экв., ТФУ). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[4-[2-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенил]метансульфонамид (50,35 мг, 95,81 мкмоль, выход 51,5%, чистота 97,7%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,85 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,01 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,08 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 441,0 [M+H]⁺.

Пример 153.

Синтез I-196

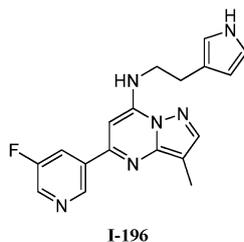
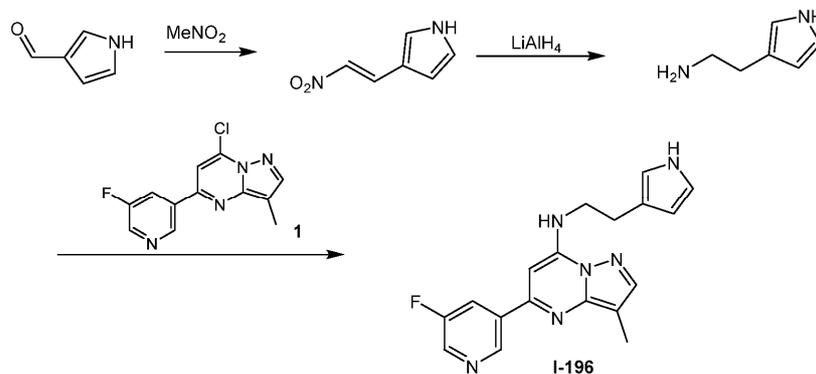
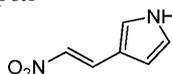


Схема синтеза:



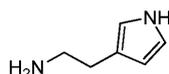
Стадия 1: 3-[(E)-2-нитровинил]-1H-пиррол



К раствору 1H-пиррол-3-карбальдегида (1 г, 10,52 ммоль, 1 экв.) в CH_3NO_2 (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли NH_4OAc (891,60 мг, 11,57 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ТСХ (ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,45$) показала, что не осталось исходного вещества, и было обнаружено одно большое новое пятно с меньшей полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,45$), получая указанный продукт 3-[(E)-2-нитровинил]-1H-пиррол (1,2 г, 7,82 ммоль, выход 74,4%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,64 (ушир. s, 1H), 8,03 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 7,22 (td, $J=1,6, 2,8$ Гц, 1H), 6,88 (q, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H).

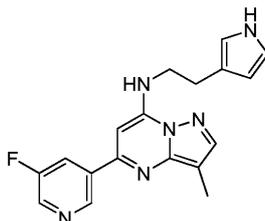
Стадия 2: 2-(1H-пиррол-3-ил)этанамин



К раствору 3-[(E)-2-нитровинил]-1H-пиррола (300 мг, 1,95 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли LiAlH_4 (370,96 мг, 9,77 ммоль, 5,0 экв.) под ледяными банями. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ТСХ (ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,56$) показала, что не осталось исходного вещества, и было обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (1,5 мл), 1 н. NaOH (1,5 мл) и H_2O (1,5 мл) под ледяными банями, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 2-(1H-пиррол-3-ил)этанамин (180 мг, 1,63 ммоль, выход 83,6%, чистота неочищенного вещества) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,12 (ушир. s, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,63 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,14-6,08 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,63 (t, $J=6,7$ Гц, 2H).

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(1H-пиррол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (I-196)



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (50 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.) и 2-(1H-пиррол-3-ил)этанамин (41,94 мг, 380,71 мкмоль, 2,0 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) до-

бавляли DIEA (73,81 мг, 571,06 мкмоль, 99,47 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 9 мин), получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(1H-пиррол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (15,72 мг, 46,73 мкмоль, выход 24,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J=9,5 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 6,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (ушир. s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (ушир. s, 1H), 3,69 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,99 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 337,2 [M+H]⁺.

Пример 154.

Синтез I-197

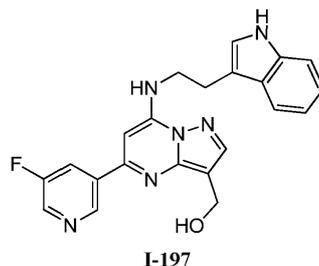
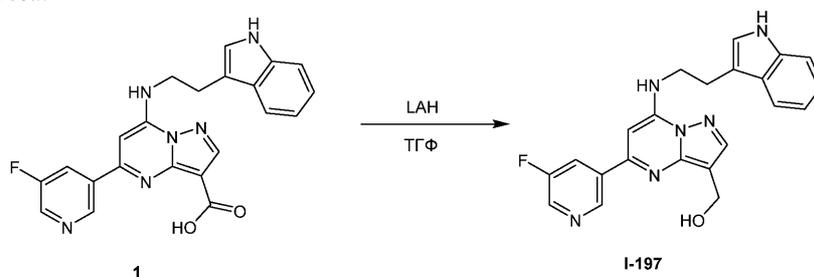
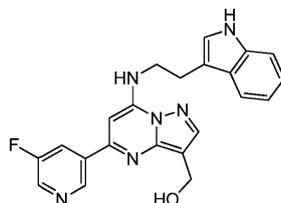


Схема синтеза:



Стадия 1: [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанол (I-197)



К раствору 5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 110,71 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли LAH (50 мг, 1,32 ммоль, 11,90 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (40 мл), гасили добавлением воды (0,5 мл), 10% NaOH (0,5 мл) и воды (1,5 мл) последовательно при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xbridge 150×30 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая [5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанол (6 мг, 14,91 мкмоль, выход 13,5%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,88 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,20 (t, J=6,1 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 403,2 [M+H]⁺.

Пример 155.

Синтез I-198a, I-198b и I-198c

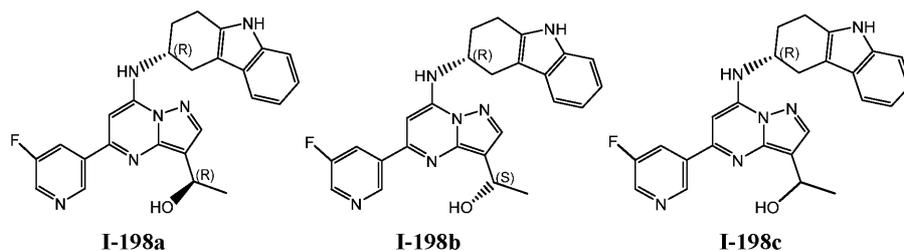
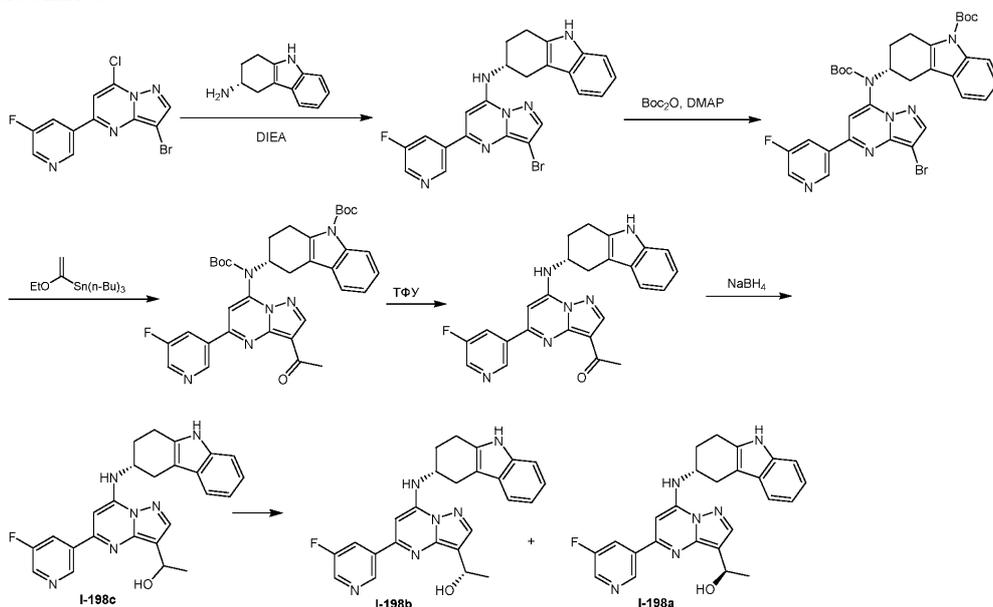
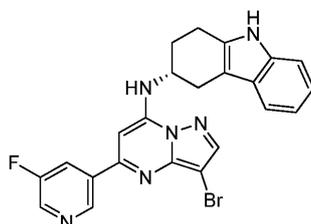


Схема синтеза:



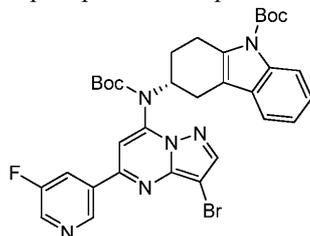
Стадия 1: (3R)-N-[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



Смесь 3-бром-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (440 мг, 1,34 ммоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (274,54 мг, 1,47 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (519,56 мг, 4,02 ммоль, 700,21 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, $R_f = 0,25$), получая (3R)-N-[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (520 мг, 1,06 ммоль, выход 79,2%, чистота 97,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,76 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,46 (td, $J=2,2, 10,4$ Гц, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 7,33 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02-6,86 (m, 2H), 4,49 (td, $J=4,8, 9,4$ Гц, 1H), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 477,1, 479,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: трет-бутил (3R)-3-[[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил] -трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат

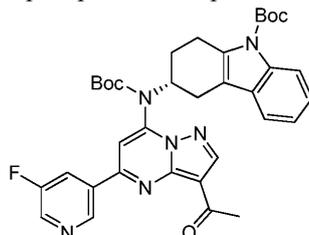


Смесь (3R)-N-[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-

карбазол-3-амин (500 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), Boc_2O (556,67 мг, 2,55 ммоль, 585,97 мкл, 2,5 экв.) и DMAP (373,93 мг, 3,06 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,7), получая трет-бутил (3R)-3-[[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (600 мг, 664,15 мкмоль, выход 65,1%, чистота 75,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 8,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,66 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,34 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 677,2, 679,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

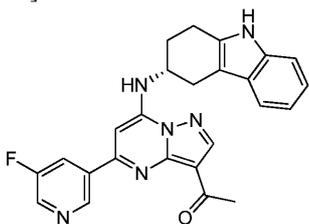
Стадия 3: трет-бутил (3R)-3-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



трет-Бутил (3R)-3-[[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (550 мг, 608,80 мкмоль, 1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнан (1,02 г, 2,82 ммоль, 953,27 мкл, 4,64 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (89,09 мг, 121,76 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (8 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением и затем продували посредством N_2 в течение 1 мин. Герметизированную трубку нагревали при 120°C в течение 5 ч при обработке микроволновым излучением (1 бар). К смеси добавляли водный KF (10 мл, 1 г /10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая трет-бутил (3R)-3-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (340 мг, 524,83 мкмоль, выход 91,0%, чистота 98,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,27-3,11 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,34 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 641,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3-(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон

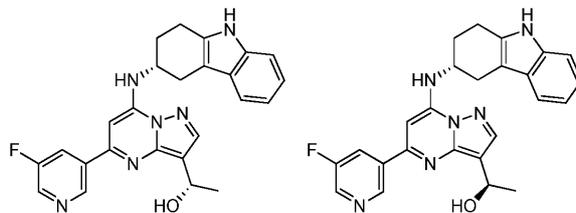


К раствору трет-бутил (3R)-3-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (340 мг, 524,83 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 51,47 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (10 мл), подщелачивали насыщенным водным NaHCO_3 до pH 8 и экстрагировали ДХМ (30 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3-(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон (250 мг, 515,36 мкмоль, выход 98,2%, чистота 90,8%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,58 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (td, $J=2,4, 9,4$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,76 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,38 (dd, $J=4,9, 15,0$ Гц, 1H), 3,02-2,91 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: (1R)-1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3-(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанол (I-198a) и (1S)-1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[[3-(3R)-

2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пирозоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанол (I-198b)



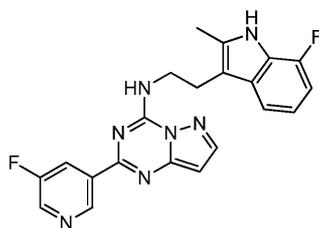
К раствору 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пирозоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанона (100 мг, 206,14 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2,5 мл) и EtOH (2,5 мл) порциями добавляли NaBH_4 (31,19 мг, 824,57 мкмоль, 4 экв.) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. H_2O (10 мл) добавляли для гашения реакции и экстрагировали ДХМ (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 5u; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 55%-70%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая энантиомер (12,50 мг, 28,25 мкмоль, выход 13,7%, чистота 100,0%) (SFC: Rt = 6,742, ee = 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 10,79 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,50 (td, J=2,2, 10,4 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 5,05 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; и другой энантиомер (18,17 мг, 40,22 мкмоль, выход 19,5%, чистота 97,9%) (SFC: Rt = 5,398, ee = 82,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 10,75 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,99 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,46 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,4 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

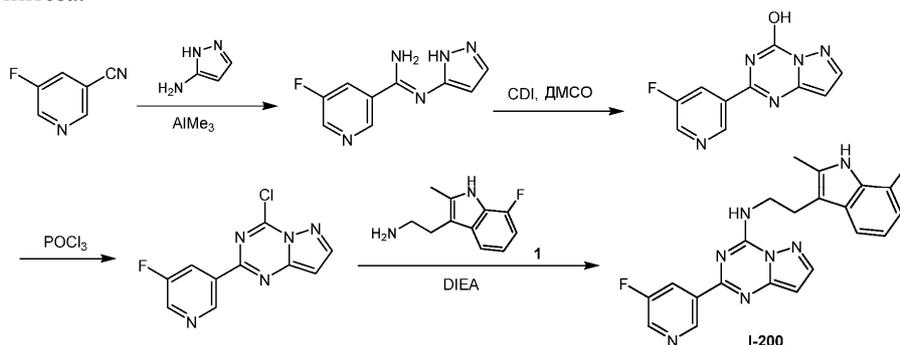
Пример 156.

Синтез I-200

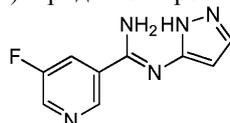


I-200

Схема синтеза:



Стадия 1: 5-фтор-N'-(1H-пирозол-5-ил)пиримидин-3-карбоксамидин

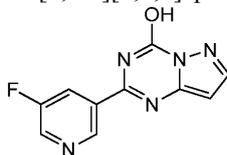


Смесь 5-фторпиримидин-3-карбонитрила (1 г, 7,78 ммоль, 1 экв.) и 1H-пирозол-5-амина (775,80 мг, 9,34 ммоль, 1,2 экв.) в ксилоле (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 30 мин, затем одной порцией добавляли AlMe_3 (2 М, 7,78 мл, 2 экв.) (2 М в толуоле, 19,45 мл, 1 экв.) при 70°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH=100/1 до 10/1,

ТСХ: ДХМ/MeOH= 10/1, $R_f = 0,3$), получая 5-фтор-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидин (700 мг, 2,73 ммоль, выход 35,1%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=2,2$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 206,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

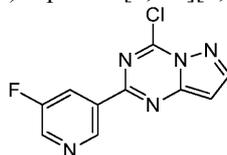
Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



Смесь 5-фтор-N-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидина (600 мг, 2,34 ммоль, 1 экв.), CDI (758,62 мг, 4,68 ммоль, 2 экв.) и DMAP (142,89 мг, 1,17 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-43%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (150 мг, 627,42 мкмоль, выход 26,8%, чистота 96,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,82 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55-8,36 (m, 1H), 8,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=2,0$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

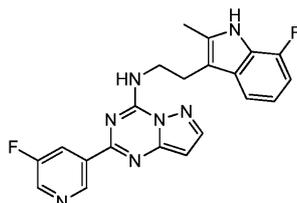
Стадия 3: 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



Смесь 2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (150 мг, 627,42 мкмоль, 1 экв.) и N,N-диметиланилина (304,12 мг, 2,51 ммоль, 318,12 мкл, 4 экв.) в POCl_3 (59,33 г, 386,94 ммоль, 35,96 мл, 616,72 экв.) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли ледяную воду, затем к вышеуказанному раствору добавляли насыщенный NaHCO_3 для доведения pH до 8, экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc =100/1 до 3/1. ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,5), получая 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (50 мг, 172,65 мкмоль, выход 27,5%, чистота 86,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,50-8,42 (m, 1H), 8,34 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=2,2$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 250,0, 252,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-200)



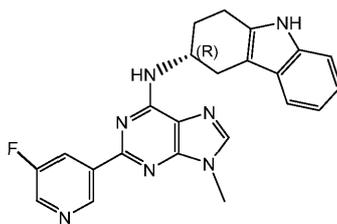
Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (50 мг, 172,65 мкмоль, 1 экв.), 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (57,03 мг, 224,45 мкмоль, 1,3 экв., HCl) и DIEA (111,57 мг, 863,27 мкмоль, 150,37 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (19,54 мг, 40,85 мкмоль, выход 23,7%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,53 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,86 (dt, $J=4,6, 7,8$ Гц, 1H), 6,61 (dd, $J=7,8, 11,2$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,98 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,13 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 157.

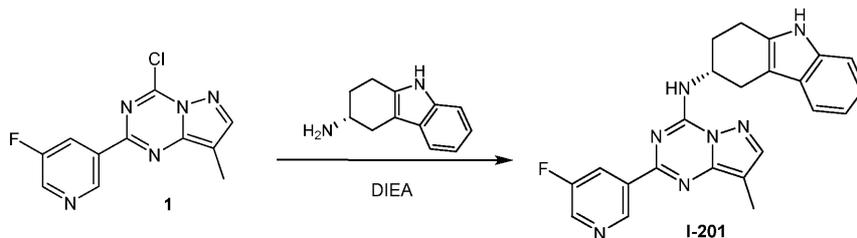
Синтез I-201

041983

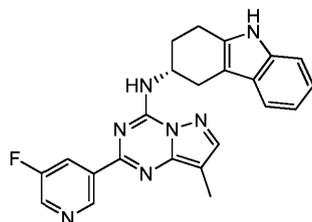


I-201

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-201)

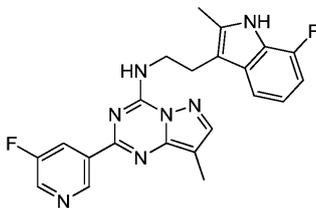


Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (11 мг, 24,27 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (5,43 мг, 29,13 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (15,69 мг, 121,37 мкмоль, 21,14 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-90%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (4,32 мг, 8,72 мкмоль, выход 35,9%, чистота 98,2%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,94 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,82 (ушир. s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,25 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,12-2,84 (m, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 414,2 [M+H]⁺.

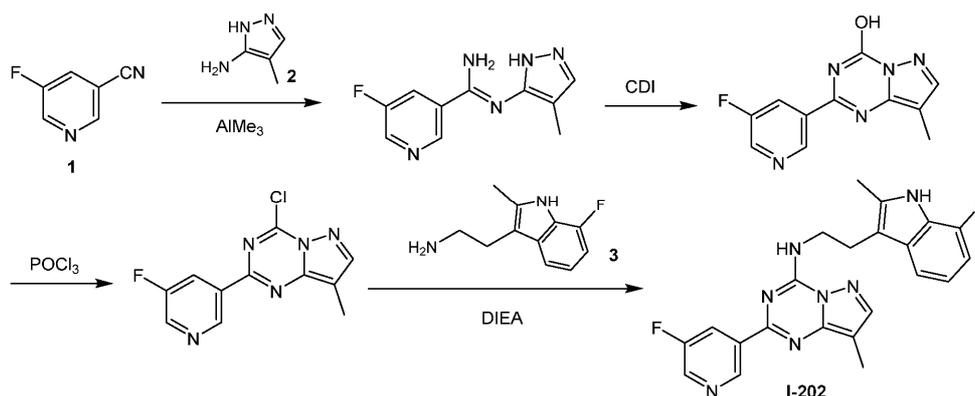
Пример 158.

Синтез I-202

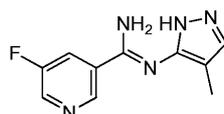


I-202

Схема синтеза:



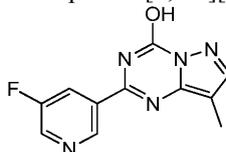
Стадия 1: 5-фтор-N-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидин



Смесь 5-фторпиридин-3-карбонитрила (1 г, 6,55 ммоль, 1 экв.) и 4-метил-1H-пиразол-5-амина (707,02 мг, 6,55 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси одной порцией добавляли AlMe_3 (2 М, 3,93 мл, 1,2 экв.) при 100°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь гасили MeOH (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/ MeOH = 1/0 до 5/1, ТСХ: ДХМ/ MeOH = 5/1, R_f = 0,40), получая продукт 5-фтор-N-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидин (1,09 г, 3,86 ммоль, выход 58,9%, чистота 77,7%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,60 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,14 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 220,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

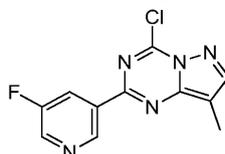
Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол



Смесь 5-фтор-N-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-карбоксамидина (600 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.), CDI (799,20 мг, 4,93 ммоль, 2 экв.) и DMAP (301,07 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) в DMCO (15 мл) перемешивали в N_2 атмосфере при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 14%-44%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ол (120 мг, 412,82 мкмоль, выход 16,8%, чистота 96,9%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 2,28 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 246,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

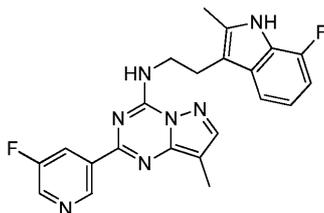


Смесь 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ола (150 мг, 422,79 мкмоль, 1 экв., 2HCl), N,N -диметиланилина (69,12 мг, 570,36 мкмоль, 72,30 мкл, 1,35 экв.) и POCl_3 (11,40 г, 74,38 ммоль, 6,91 мл, 175,91 экв.) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли ледяную воду (50 мл). Смесь подщелачивали NaHCO_3 до pH 8 и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 2/1, R_f = 0,40), получая 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (100 мг, 379,28 мкмоль, выход 89,7%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,63 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,46 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 2,44 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 264,0, 266,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-

a)[1,3,5]триазин-4-амин (I-202)

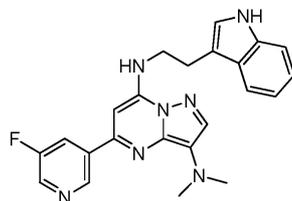


Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (20 мг, 75,86 мкмоль, 1 экв.), 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (21,20 мг, 83,44 мкмоль, 1,1 экв., HCl) и DIEA (49,02 мг, 379,28 мкмоль, 66,06 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-85%, 9 мин), получая N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (4,66 мг, 9,21 мкмоль, выход 12,1%, чистота 97,3%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,92-6,76 (m, 1H), 6,60 (dd, J=7,6, 11,2 Гц, 1H), 3,95 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,10 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 420,2 [M+H]⁺.

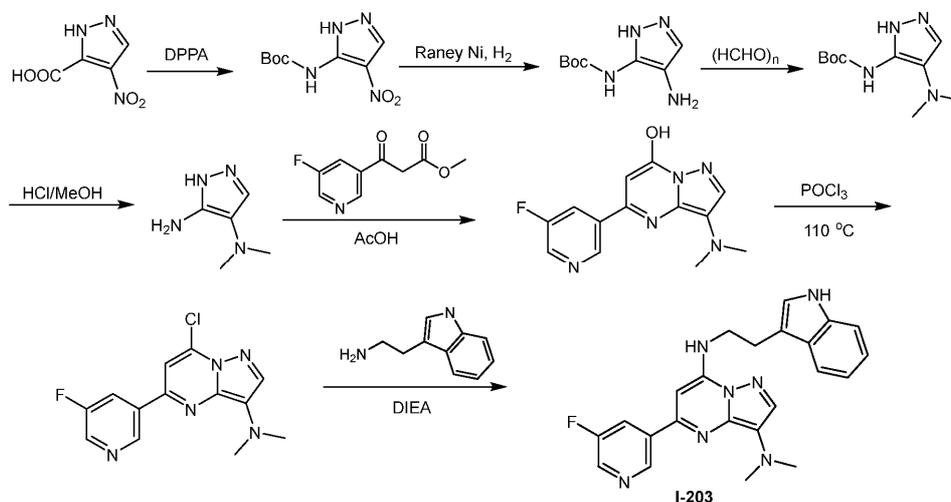
Пример 159.

Синтез I-203

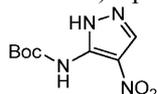


I-203

Схема синтеза:



Стадия 1: трет-бутил N-(4-нитро-1H-пиразол-5-ил)карбамат

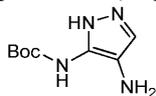


К раствору 4-нитро-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (14 г, 89,12 ммоль, 1 экв.) в толуоле (280 мл) добавляли ТЭА (22,55 г, 222,81 ммоль, 31,01 мл, 2,5 экв.) и DPPA (26,98 г, 98,04 ммоль, 21,24 мл, 1,1 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. К указанному выше раствору добавляли *t*-BuOH (66,06 г, 891,24 ммоль, 85,24 мл, 10 экв.), смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,49) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было образовано основное пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного NaHCO₃ (100 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,49), получая трет-бутил N-(4-нитро-1H-пиразол-5-ил)карбамат (6,0 г,

21,03 ммоль, выход 23,6%, чистота 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 13,80-13,47 (m, 1H), 9,35 (ушир. s, 1H), 8,58-7,94 (m, 1H), 1,44 (ушир. s, 9H).

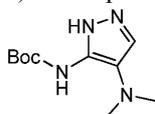
Стадия 2: трет-бутил N-(4-амино-1H-пиразол-5-ил)карбамат



Смесь трет-бутил N-(4-нитро-1H-пиразол-5-ил)карбамата (5 г, 17,53 ммоль, 1 экв.), Raney-Ni (5 г, в воде) и $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (2,19 г, 17,53 ммоль, 2,41 мл, 28%, 1 экв.) в MeOH (100 мл) дегазировали и продували посредством H_2 3 раза, смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере H_2 (15 psi). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт трет-бутил N-(4-амино-1H-пиразол-5-ил)карбамат (3,47 г, 16,44 ммоль, выход 93,7%, чистота 93,9%) в виде твердого вещества пурпурного цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11,65 (ушир. s, 1H), 8,76 (ушир. s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,50 (ушир. s, 2H), 1,50-1,36 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 143,1 $[\text{M-t-Bu+H}]^+$.

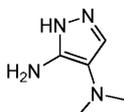
Стадия 3: трет-бутил N-[4-(диметиламино)-1H-пиразол-5-ил]карбамат



К раствору трет-бутил N-(4-амино-1H-пиразол-5-ил)карбамат (1,5 г, 7,11 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли HCHO (938,76 мг, 31,26 ммоль, 4,4 экв.) и NaBH_3CN (4,47 г, 71,06 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который гасили путем добавления воды (100 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,20$), получая трет-бутил N-[4-(диметиламино)-1H-пиразол-5-ил]карбамат (1,2 г, 3,87 ммоль, выход 54,4%, чистота 73,0%) в виде масла красно-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,29 (s, 1H), 2,64 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

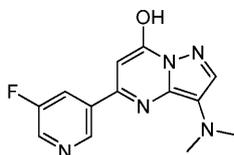
Стадия 4: N4,N4-диметил-1H-пиразол-4,5-диамин



Смесь трет-бутил N-[4-(диметиламино)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1,2 г, 3,87 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 15 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт N4,N4-диметил-1H-пиразол-4,5-диамин (629 мг, неочищенный, HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,47 (s, 1H), 3,32 (s, 6H).

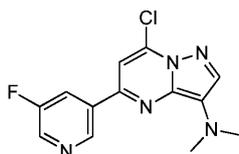
Стадия 5: 3-(диметиламино)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ол



N4,N4-диметил-1H-пиразол-4,5-диамин (300 мг, 1,57 ммоль, 1 экв., HCl) растворяли в MeOH (10 мл), затем доводили pH до 9-10 с помощью 2 н. вод. NaOH. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток и метил (Z)-3-(5-фтор-3-пиридил)-3-гидрокси-проп-2-еноат (332,44 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.) в AcOH (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 3-(диметиламино)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ол (616 мг, неочищенный, 2НОАС) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,71 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,72-2,52 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 274,2 $[\text{M+H}]^+$.

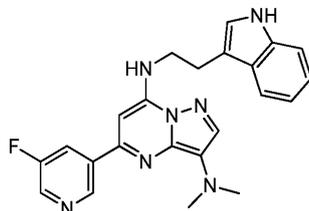
Стадия 6: 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-амин



Раствор 3-(диметиламино)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (616 мг, 1,57 ммоль, 1 экв., 2НОАС) в POCl_3 (16,50 г, 10 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который гасили путем добавления ледяную воду (100 мл) при 0°C , доводили pH до 9-10 с помощью насыщенного NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (80 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,21), получая 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (190 мг, 651,33 мкмоль, выход 41,5%, чистота 100%) в виде твердого вещества красного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,57 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,10 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 292,2, 294,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Стадия 7: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамин (I-203)

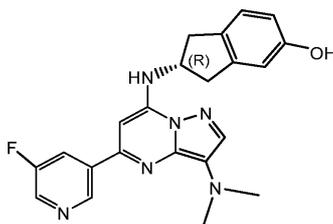


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (40 мг, 137,12 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (53,17 мг, 411,37 мкмоль, 71,65 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (28,56 мг, 178,26 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250 \times 50 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 25%-55%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамин (27,03 мг, 55,35 мкмоль, выход 40,3%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,87 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,96 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,21 (t, $J=6,0$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 416,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

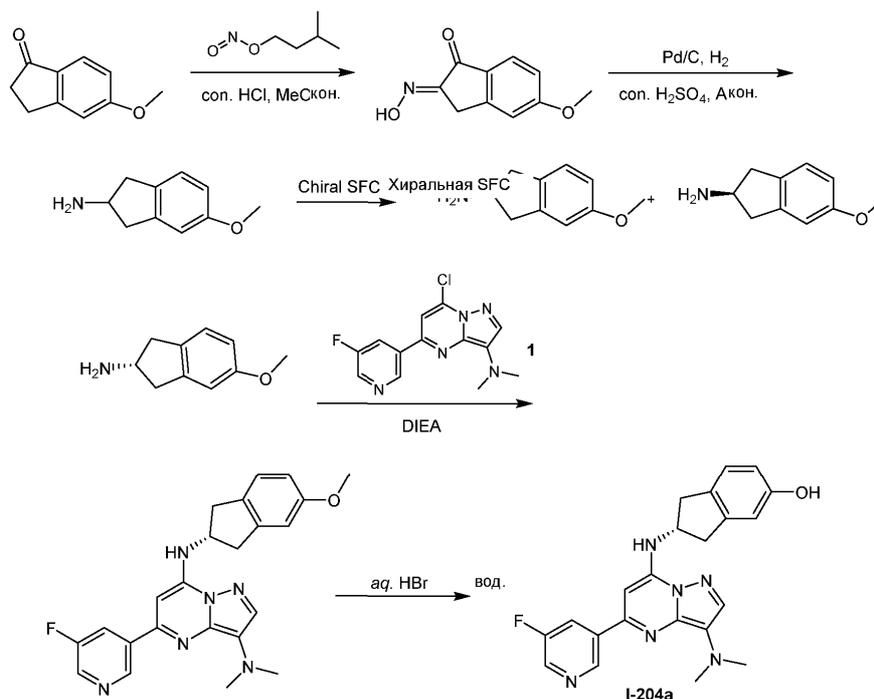
Пример 160.

Синтез I-204a

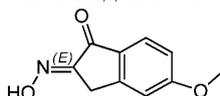


I-204a

Схема синтеза:



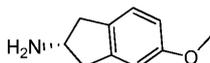
Стадия 1: (2E)-2-гидроксиимино-5-метокси-индан-1-он



Раствор 5-метоксииндан-1-она (5 г, 30,83 ммоль, 1 экв.) в MeOH (500 мл) нагревали до 45°C, добавляли изопентилнитрит (5,42 г, 46,24 ммоль, 6,23 мл, 1,5 экв.) и кон. HCl (12 М, 5,14 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток и добавляли MeOH (30 мл). Суспензию фильтровали, сушили под вакуумом, получая (2E)-2-гидроксиимино-5-метокси-индан-1-он (5,0 г, 22,75 ммоль, выход 73,8%, чистота 87,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,47 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=2,3, 8,5$ Гц, 1H), 3,92-3,84 (m, 3H), 3,71 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 192,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (2R)-5-метоксииндан-2-амин

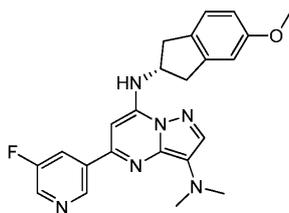


К раствору (2E)-2-гидроксиимино-5-метокси-индан-1-она (5 г, 22,75 ммоль, 1 экв.) в AcOH (250 мл) и кон. H_2SO_4 (3,5 мл) добавляли Pd/C (1 г, 10%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (15 psi). Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который вливали в ледяную воду (200 мл), доводили pH до 10-11 с помощью 2 н. NaOH, экстрагировали EtOAc (150 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт 5-метоксииндан-2-амин (2,0 г, 11,48 ммоль, выход 50,4%, чистота 93,7%) в виде твердого вещества коричневого цвета. 5-метоксииндан-2-амин (1 г, 5,74 ммоль) отделяли посредством хиральной SFC (колонка: AD-3_EtOH (DEA), AD (250 мм \times 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 55%-55%, мин) три раза, получая (2R)-5-метоксииндан-2-амин (220 мг, 1,35 ммоль, выход 23,4%, чистота 100%) (R_t = 3,581 мин, ee = 100%, $[\alpha]_D^{22} = 24,733$ (13,5 мг/10 мл, CHCl_3)) в виде масла коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,11 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (dd, $J=2,5, 8,3$ Гц, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (dt, $J=6,7, 14,6$ Гц, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 164,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. и (2S)-5-метоксииндан-2-амин (350 мг, 2,14 ммоль, выход 37,3%, чистота 100%) (R_t = 3,762 мин, ee = 100%, $[\alpha]_D^{22} = -16,666$ (10,3 мг/10 мл, CHCl_3)) в виде масла коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,11 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (dd, $J=2,5, 8,3$ Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (dt, $J=6,8, 14,7$ Гц, 2H), 2,71-2,57 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 164,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

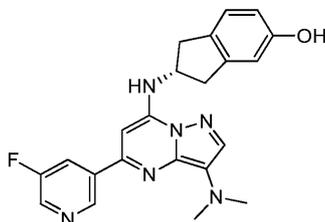
Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3,7-диамин



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (50 мг, 171,40 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (66,46 мг, 514,21 мкмоль, 89,56 мкл, 3 экв.) и (2R)-5-метоксииндан-2-амин (36,37 мг, 222,82 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамин (71 мг, 123,18 мкмоль, выход 71,9%, чистота 72,6%) в виде масла красно-коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (dd, J=2,3, 8,2 Гц, 1H), 6,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 2,93 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: (2R)-2-[[3-(диметиламино)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-204a)

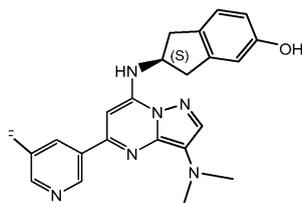


Раствор 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамина (71 мг, 123,18 мкмоль, 1 экв.) в вод. HBr (5 мл, 60%) перемешивали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 23%-53%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (2R)-2-[[3-(диметиламино)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (33,84 мг, 67,84 мкмоль, выход 55,1%, чистота 95,7%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,68 (s, 1H), 9,31 (d, J=9,0 Гц, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,97-4,94 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 405,2 [M+H]⁺.

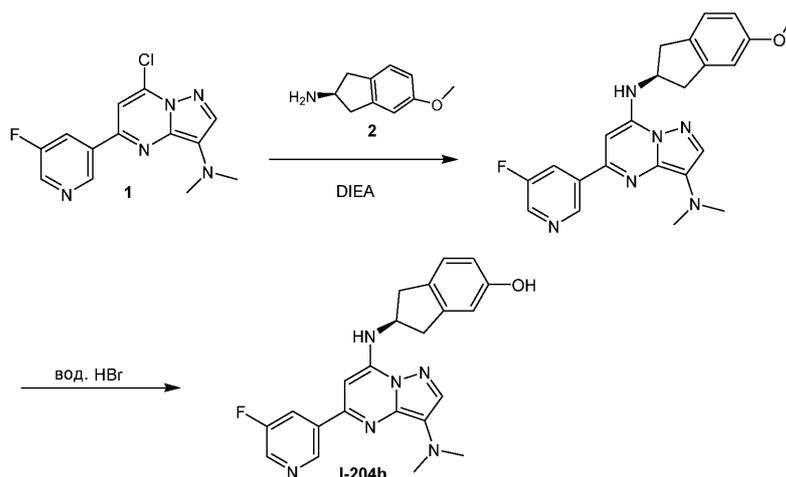
Пример 161.

Синтез I-204b

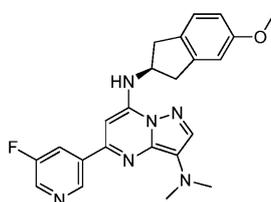


I-204b

Схема синтеза:



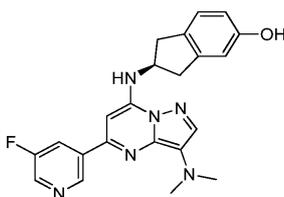
Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамин



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-N,N-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (50 мг, 171,40 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (66,46 мг, 514,20 мкмоль, 89,56 мкл, 3 экв.) и (2S)-5-метоксииндан-2-амин (27,98 мг, 171,40 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамин (71 мг, 128,27 мкмоль, выход 74,8%, чистота 75,6%) в виде масла красно-коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,12-9,05 (m, 1H), 8,52 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,21 (td, J=2,2, 9,8 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,86-6,76 (m, 2H), 6,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,72-4,57 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,50 (ddd, J=7,0, 12,6, 15,9 Гц, 2H), 3,01 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: (2S)-2-[[3-(диметиламино)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-204b)



Раствор 5-(5-фтор-3-пиридил)-N7-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]-N3,N3-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3,7-диамина (71 мг, 128,27 мкмоль, 1 экв.) в вод. HBr (5 мл, 60%) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (2S)-2-[[3-(диметиламино)-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (32,5 мг, 77,95 мкмоль, выход 60,7%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,64 (s, 1H), 9,25 (d, J=9,3 Гц, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 3,54 (s, 6H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 405,2 [M+H]⁺.

Пример 162.

Синтез I-208

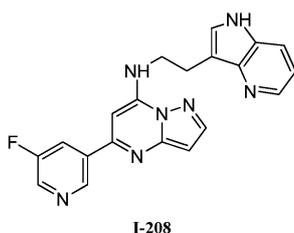
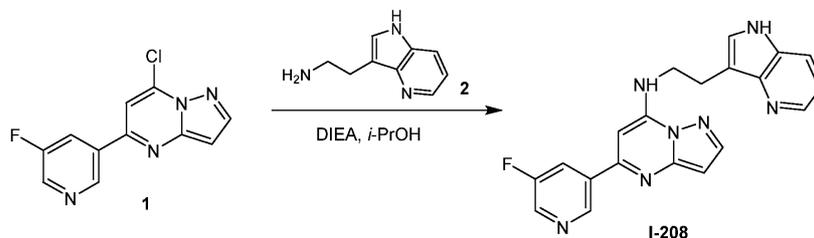
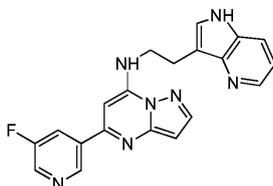


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-208)



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 225,62 мкмоль, 1 экв.), 2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанамин (43,65 мг, 270,75 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (87,48 мг, 676,87 мкмоль, 117,90 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-35%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (37,11 мг, 75,38 мкмоль, выход 33,4%, чистота 98,7%, 3 HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 2H), 8,35 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,22-4,13 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,6 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 374,2 [M+H]⁺.

Пример 163.

Синтез I-209

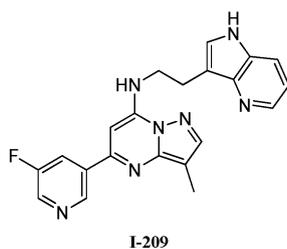
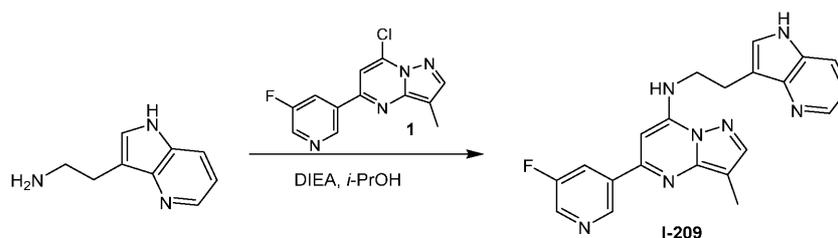
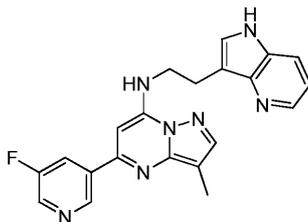


Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-209)



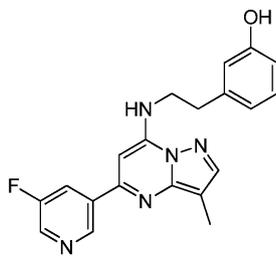
К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 228,42 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (88,56 мг, 685,27 мкмоль, 119,36 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этанамин (45 мг, 279,15 мкмоль, 1,22 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 15%-45%, 9 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая

5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-[2-(1H-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (28,89 мг, 56,64 мкмоль, выход 24,8%, чистота 97,4%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,94 (s, 1H), 8,79 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,57-8,50 (m, 2H), 8,31-8,24 (m, 1H), 8,09 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,12 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,43 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 388,2 [M+H]⁺.

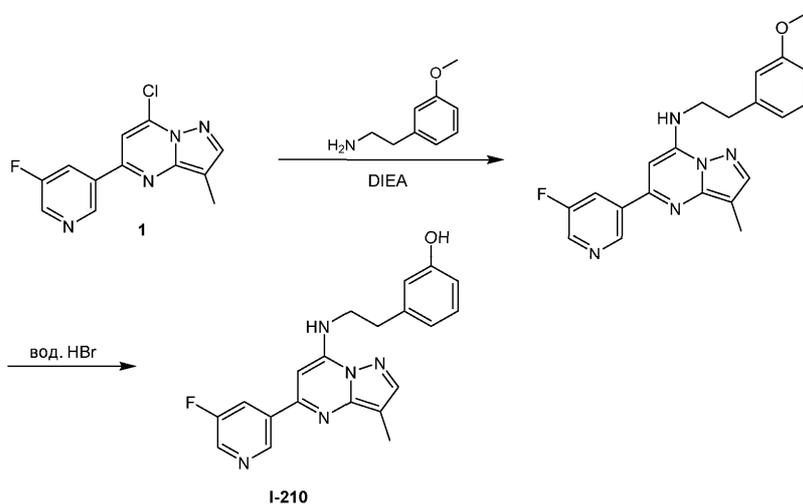
Пример 164.

Синтез I-210

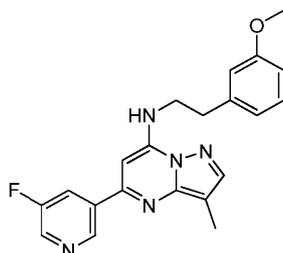


I-210

Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(3-метоксифенил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин

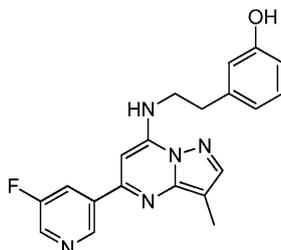


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли 2-(3-метоксифенил)этанамин (43,17 мг, 285,53 мкмоль, 41,92

мкл, 1,5 экв.) и DIEA (73,81 мг, 571,06 мкмоль, 99,47 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(3-метоксифенил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (70 мг, 185,47 мкмоль, выход 97,4%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,83 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,03 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 378,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил] фенол (I-210)

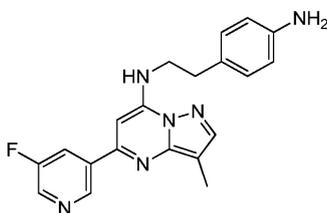


Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(3-метоксифенил)этил]-3-метил-пиразоло[1,5-а] пиримидин-7-амина (70 мг, 185,47 мкмоль, 1 экв.) и вод. НВг (4,47 г, 33,15 ммоль, 3 мл, чистота 60%, 178,72 экв.) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенол (40,74 мг, 93,37 мкмоль, выход 50,3%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CO₃OD) δ ppm 8,87-8,85 (m, 2H), 8,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,06-6,95 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,60-6,51 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,01 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,02 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 364,1 [M+H]⁺.

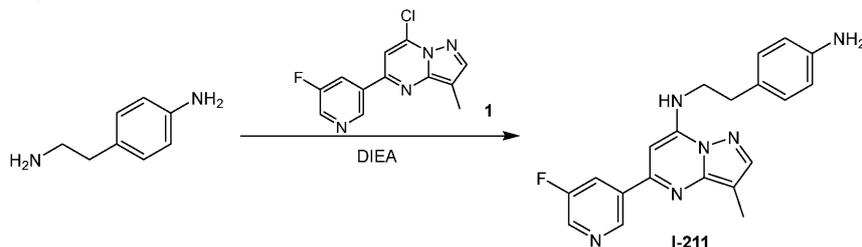
Пример 165.

Синтез I-211

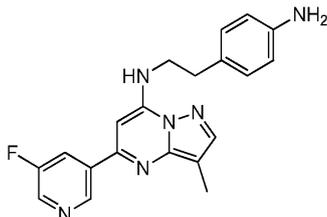


I-211

Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(4-аминофенил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-211)



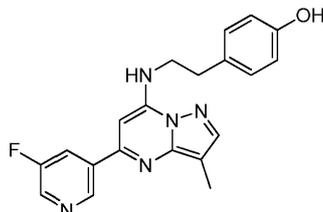
К раствору 4-(2-аминоэтил)анилина (25,92 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (3 мл) добавляли 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (50 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (73,81 мг, 571,06 мкмоль, 99,47 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную

смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(4-аминофенил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (73,99 мг, 155,10 мкмоль, выход 81,5%, чистота 98,9%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,94 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,28 (td, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,02 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,19 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 363,3 [M+H]⁺.

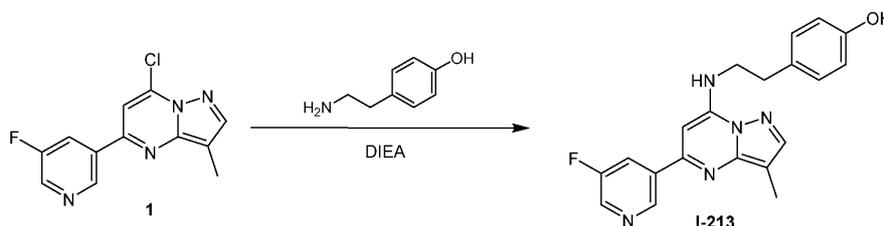
Пример 166.

Синтез I-213

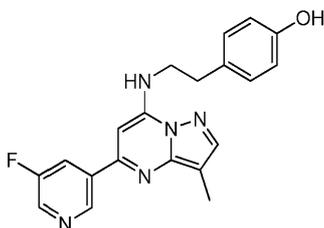


I-213

Схема синтеза:



Стадия 1: 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенол (I-213)

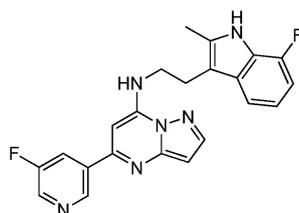


К смеси 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 228,42 мкмоль, 1 экв.) и 4-(2-аминоэтил)фенола (37,60 мг, 274,11 мкмоль, 1,2 экв.) в i-PrOH (12 мл) добавляли DIEA (88,57 мг, 685,27 мкмоль, 119,36 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение 19 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 4-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]фенол (55,37 мг, 126,91 мкмоль, выход 55,6%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,84 (ушир. s, 2H), 8,23-8,12 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,63-6,57 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,96 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,99 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 364,0 [M+H]⁺.

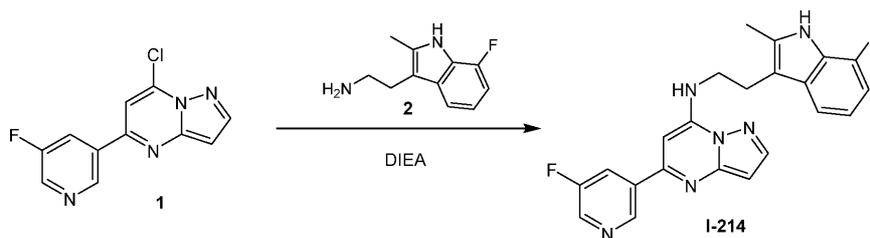
Пример 167.

Синтез I-214

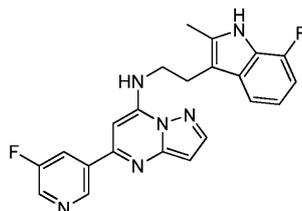


I-214

Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-214)



К смеси 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 376,04 мкмоль, 1 экв.) в DIEA (5 мл) и *i*-PrOH (3 мл) добавляли 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (95,55 мг, 376,04 мкмоль, 1 экв., HCl). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (58,73 мг, 141,11 мкмоль, выход 37,5%, чистота 97,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,99 (dt, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,47 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,72 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,11 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 405,2 [M+H]⁺.

Пример 168.

Синтез I-215

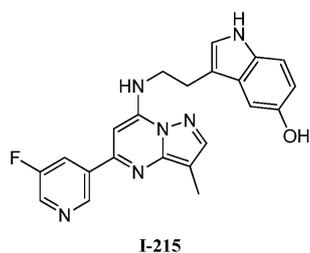
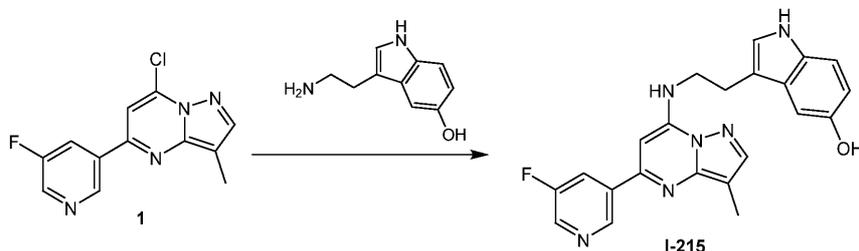
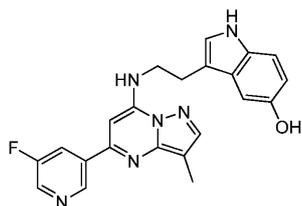


Схема синтеза:



Стадия 1: 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-5-ол (I-215)



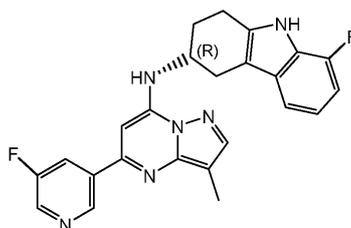
К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пирозоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 228,42 мкмоль, 1 экв.), 3-(2-аминоэтил)-1H-индол-5-ол (60,37 мг, 283,87 мкмоль, 1,24 экв., HCl) в *i*-PrOH (5 мл)

добавляли DIEA (147,61 мг, 1,14 мкмоль, 198,94 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,25$), получая указанный продукт 3-[2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]-1H-индол-5-ол (73,19 мг, 179,69 мкмоль, выход 78,7%, чистота 98,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,52 (ушир. s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,77-8,55 (m, 2H), 8,27 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 8,07-7,93 (m, 2H), 7,20-7,02 (m, 2H), 6,91 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,03 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,28 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 403,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

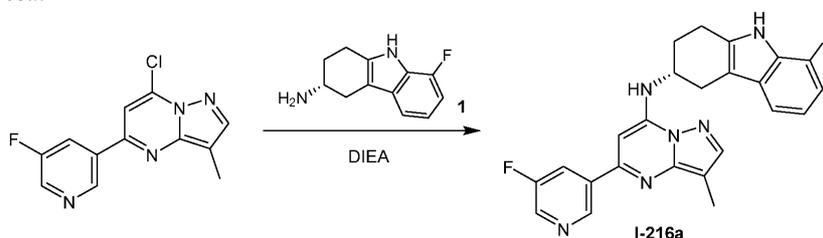
Пример 169.

Синтез I-216a

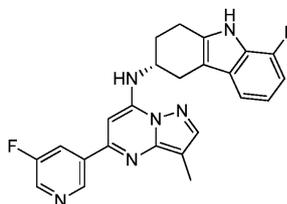


I-216a

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-8-фтор-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-216a)

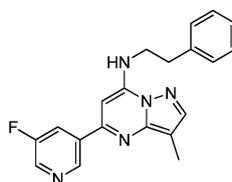


Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.), (3R)-8-фтор-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (47,36 мг, 209,39 мкмоль, 1,1 экв.) и DIEA (123,01 мг, 951,76 мкмоль, 165,78 мкл, 5 экв.) в *i*-PrOH (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая (3R)-8-фтор-N-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (21,98 мг, 51,06 мкмоль, выход 26,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета (SFC: $R_t = 2,106$, $ee\% = 97,3\%$).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,75 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,29 (td, $J=2,0, 9,2$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89 (dt, $J=4,8, 8,0$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,0, 11,6$ Гц, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

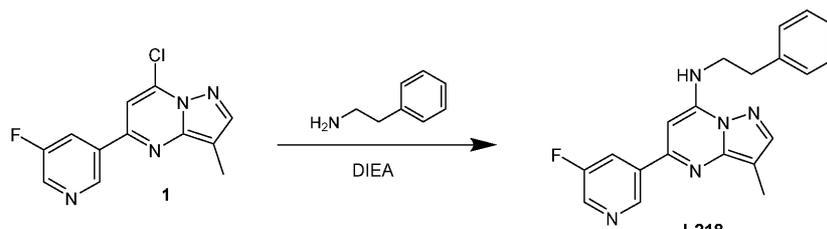
Пример 170.

Синтез I-218

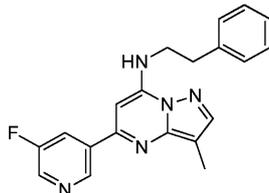


I-218

Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-(2-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-218)

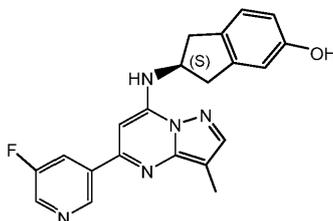


К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли DIEA (73,80 мг, 571,06 мкмоль, 99,47 мкл, 3 экв.) и 2-фенилэтанамин (34,60 мг, 285,53 мкмоль, 35,86 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-N-(2-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (37,43 мг, 89,05 мкмоль, выход 46,78%, чистота 100%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,83-8,78 (m, 2H), 8,17-8,13 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,23 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,01 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,09 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 348,2 [M+H]⁺.

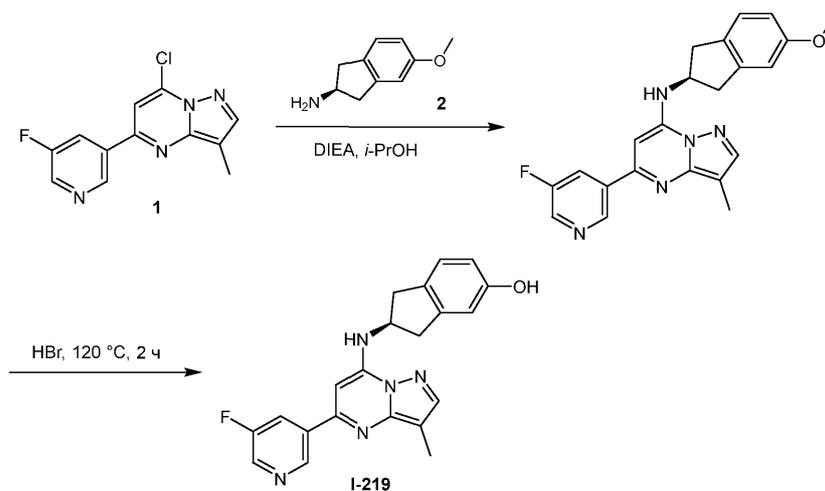
Пример 171.

Синтез I-219

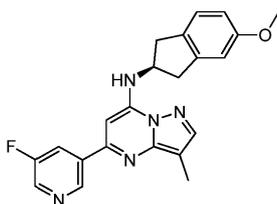


I-219

Схема синтеза:



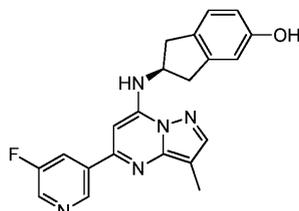
Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.), (2S)-5-метоксииндан-2-амина (33,05 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.), DIEA (73,80 мг, 571,06 мкмоль, 99,47 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (60 мг, 122,03 мкмоль, выход 64,1%, чистота 79,2%) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,06-8,95 (m, 1H), 8,58-8,43 (m, 1H), 8,22-8,09 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,15-7,00 (m, 1H), 6,80-6,61 (m, 2H), 6,53 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 390,2 [M+H]⁺.

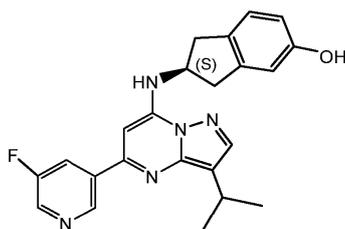
Стадия 2: (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-219)



5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (60 мг, 122,03 мкмоль, 1 экв.) в НВг (5 мл, 60% в воде) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (23,51 мг, 52,44 мкмоль, выход 43,0%, чистота 100,0%, 2 HCl) ((SFC: Rt = 2,090, ee = 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

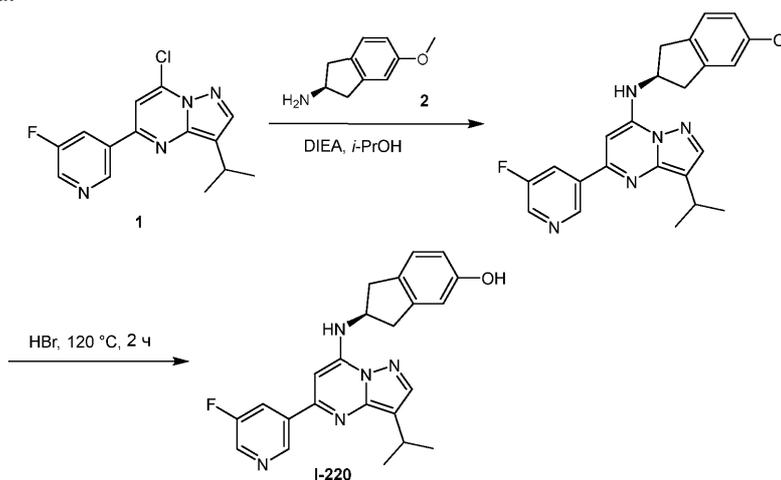
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,41 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 376,2 [M+H]⁺.

Синтез I-220

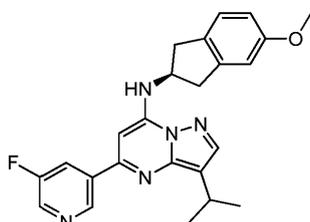


I-220

Схема синтеза:



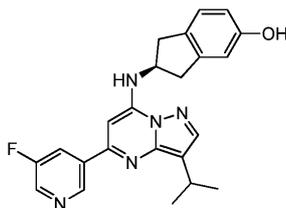
Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (50 мг, 154,79 мкмоль, 1 экв.), (2S)-5-метоксииндан-2-амин (26,88 мг, 154,79 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (60,02 мг, 464,36 мкмоль, 80,88 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (60 мг, 115,69 мкмоль, выход 74,7%, чистота 80,5%) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,06-8,93 (m, 1H), 8,54-8,42 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,79-6,58 (m, 2H), 6,51 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,75-3,62 (m, 3H), 3,59 (d, J=6,8 Гц, 2H), 3,02 (d, J=8,6 Гц, 3H), 1,15 (d, J=2,2 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,2[M+H]⁺.

Стадия 2: (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-220)



5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(2S)-5-метоксииндан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (60 мг, 115,69 мкмоль, 1 экв.) в HBr (5 мл, 60% в воде) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (коллонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая (2S)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (17,20 мг, 36,11 мкмоль, выход 31,2%, чистота 100,0%, 2 HCl) (SFC: Rt = 2,050, ee = 99,374%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,86 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,40 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (dd, J=2,5, 8,0 Гц, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,39 (td, J=6,8, 13,9 Гц, 1H), 3,26-3,15 (m, 2H), 1,41 (d, J=7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 404,2 [M+H]⁺.

Пример 173.

Синтез I-222a, I-222b и I-222c

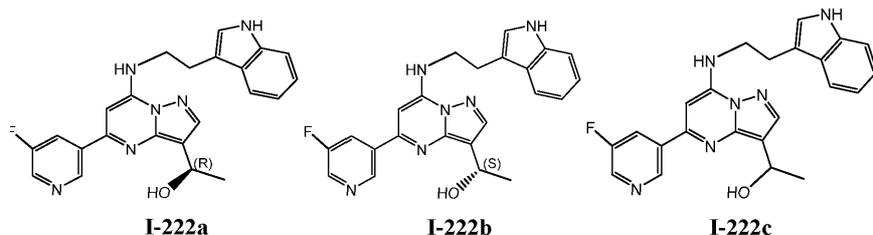
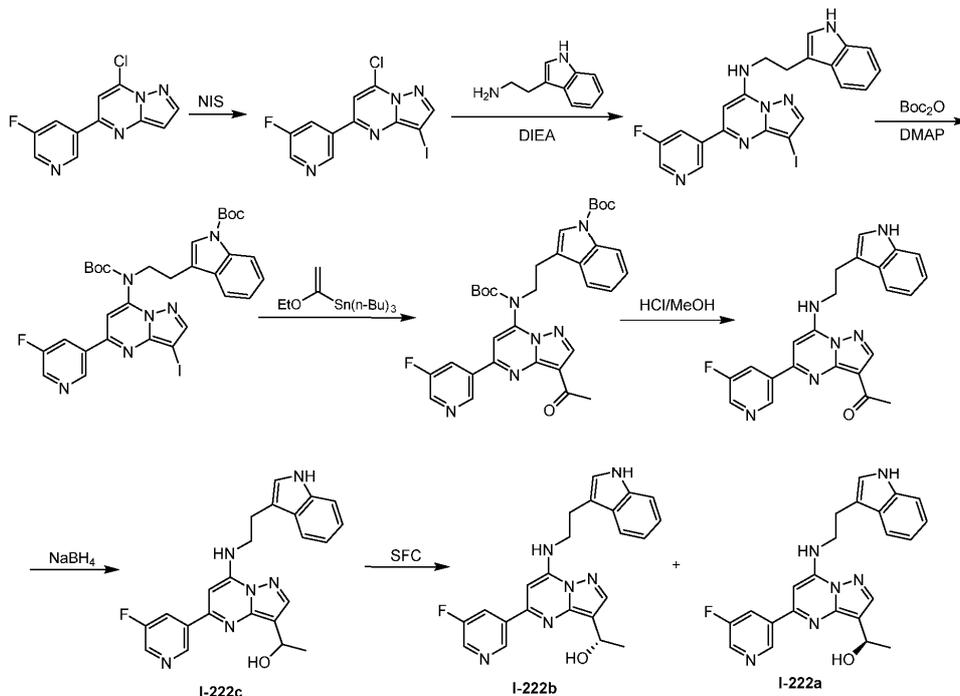
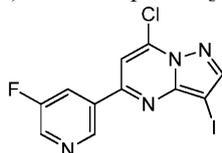


Схема синтеза:



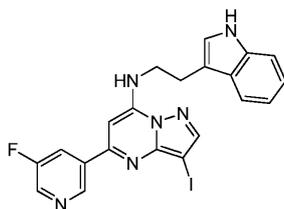
Стадия 1: 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-а]пиримидин



К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (600 мг, 2,24 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (25 мл) и MeCN (25 мл) порциями добавляли NIS (1,01 г, 4,48 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 24 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,41$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и MeCN. Остаток подвергали экстракции EtOAc (100 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,41$), получая 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-а]пиримидин (1,03 г, 2,75 ммоль, выход 61,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,64 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 374,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-иод-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин

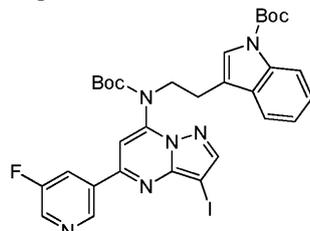


Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-а]пиримидина (650 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.), 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (333,66 мг, 2,08 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (672,89 мг, 5,21 ммоль, 906,86 мкл, 3

экв.) в *i*-PrOH (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и фильтровали. Твердое вещество промывали *i*-PrOH (5 мл), сушили при пониженном давлении, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-*N*-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-3-иод-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амин (620 мг, 1,24 ммоль, выход 71,3%, чистота 99,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,10-7,90 (m, 3H), 7,68 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,57 (ушир. s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,86 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,27 (t, $J=6,4$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 499,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

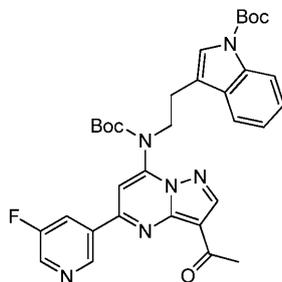
Стадия 3: трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат



Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-*N*-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-3-иод-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амина (900 мг, 1,81 ммоль, 1 экв.), Boc_2O (1,58 г, 7,22 ммоль, 1,66 мл, 4 экв.) и DMAP (1,10 г, 9,03 ммоль, 5 экв.) в 1,4-диоксане (60 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), получая трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат (1 г, 1,41 ммоль, выход 78,2%, чистота 98,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (ушир. s, 1H), 7,90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,39 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 699,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

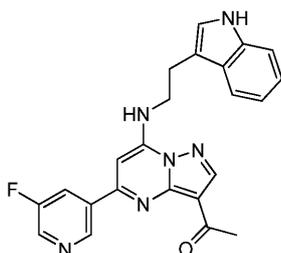
Стадия 4: трет-бутил-3-[2-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-иод-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилата (200 мг, 282,60 мкмоль, 1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (880 мг, 2,44 ммоль, 822,43 мкл, 8,62 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (206,78 мг, 282,60 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (6 мл) продували N_2 в течение 2 мин и плотно закрывали. Реакционную смесь облучали при обработке микроволновым излучением (1 бар) при 100°C в течение 2 ч. Реакции проводили параллельно 5 раз. К объединенной смеси добавляли KF (100 мл, 2M). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), получая трет-бутил-3-[2-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат (450 мг, 732,11 мкмоль, выход 51,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,80 (td, $J=2,4, 9,2$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,30 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 615,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

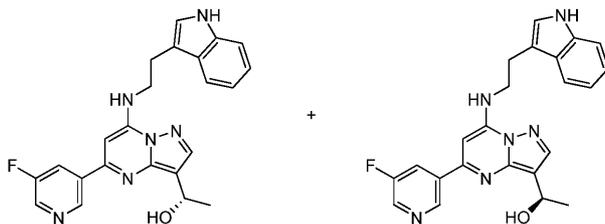
Стадия 5: 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон



К смеси трет-бутил-3-[2-[[3-ацетил-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилата (450 мг, 732,11 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли HCl/H₂O (6 M, 150 мл, 1229,33 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 35°C в течение 3 ч. Смесь подщелачивали водный NaOH (15%) до pH 8 и концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток подвергали экстракции EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанон (300 мг, 723,88 мкмоль, выход 98,9%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (ушир. s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,67 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,84 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,09 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 415,1 [M+H]⁺.

Стадия 6: (1S)-1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанол (I-222b) и (1R)-1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанол (I-222a)



К раствору 1-[5-(5-фтор-3-пиридил)-7-[2-(1H-индол-3-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]этанола (250 мг, 603,23 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) и EtOH (20 мл) порциями добавляли NaBH₄ (114,11 мг, 3,02 ммоль, 5 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении при 30°C для удаления EtOH и ТГФ. Остаток подвергали экстракции EtOAc (80 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который отделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃-H₂O/EtOH]; В%: 40%-40%). Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая энантиомер (32,78 мг, 76,81 мкмоль, выход 12,7%, чистота 97,6%) в виде твердого вещества белого цвета (SFC: Rt = 6,825, ee = 98,8%; Оптическое вращение: [α]^{22,3}_D = -9,540 (10,04 мг/10 мл в MeOH)).

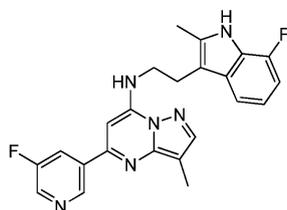
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,07 (ушир. s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,56 (ушир. s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,34 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 3H), 1,70 (d, J=6,4 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 [M+H]⁺. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая остаток, который снова разделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃-H₂O/EtOH]; В%: 40%-40%). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая другой энантиомер (30,13 мг, 72,35 мкмоль, выход

12,0%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета (SFC: Rt = 7,042, ee = 99,0%; Оптическое вращение: $[\alpha]_{D}^{22,2} = 1,916$ (6,44 мг/10 мл в MeOH)).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (ушир. s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (td, J=2,0, 9,6 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,58 (t, J=5,6 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,42-5,26 (m, 1H), 3,85 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,34-3,22 (m, 3H), 1,70 (d, J=6,4 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

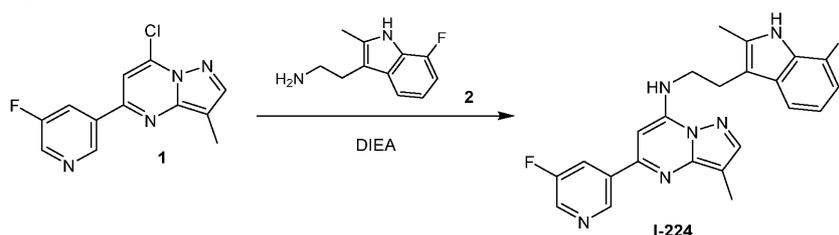
Пример 174.

Синтез I-224

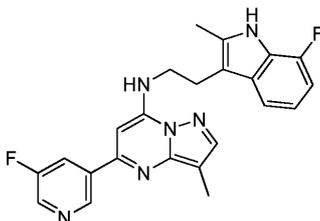


I-224

Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло (I-224)

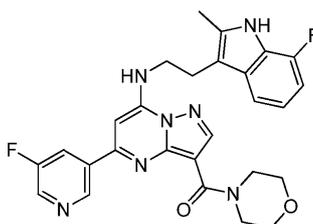


Смесь 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидина (60 мг, 228,42 мкмоль, 1 экв.) и 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (79,89 мг, 296,95 мкмоль, 1,3 экв., HCl) в i-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (88,57 мг, 685,27 мкмоль, 119,36 мкл, 3 экв.) и продували посредством N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 30%-60%, 12 мин), получая продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; V%: 55%-85%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (16,79 мг, 40,13 мкмоль, выход 17,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,00 (ушир. s, 1H), 7,95-7,82 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,89 (dd, J=8,2, 11,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир. s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,78 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

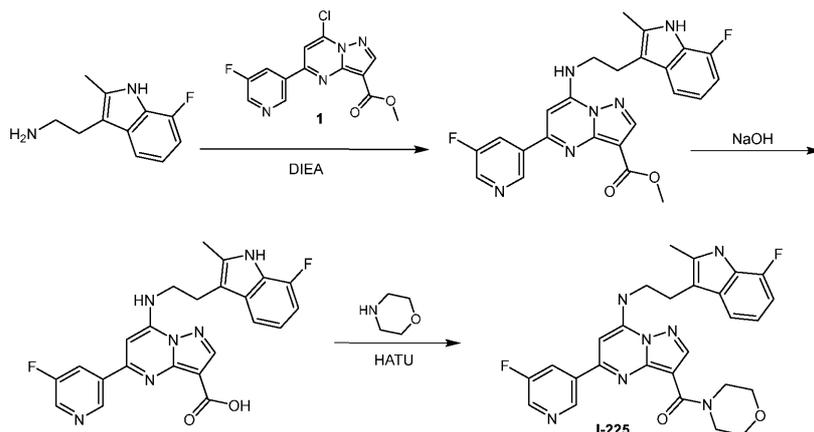
Пример 175.

Синтез I-225

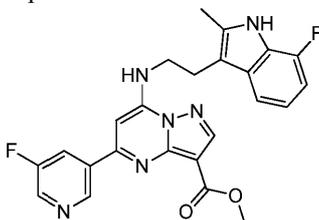


I-225

Схема синтеза:



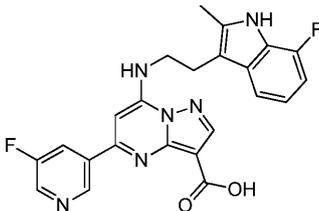
Стадия 1: метил 7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат



К раствору 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (50 мг, 196,77 мкмоль, 1 экв., HCl) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли метил-7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (63,52 мг, 196,77 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (76,29 мг, 590,31 мкмоль, 102,82 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (50 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая метил-7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (90 мг, 173,79 мкмоль, выход 88,3%, чистота 89,3%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,51-8,46 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,69-6,60 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (ушир. s, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 463,2 [M+H]⁺.

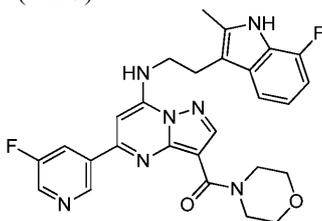
Стадия 2: 7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота



К раствору метил-7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (90 мг, 173,79 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (2 М, 4,96 мл, 57,09 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл), pH доводили до 3 с помощью 1 н. раствора HCl, экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (80 мг, 160,56 мкмоль, выход 92,4%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,48 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (dt, J=4,5, 7,9 Гц, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 449,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: [7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]морфолино-метанон (I-225)

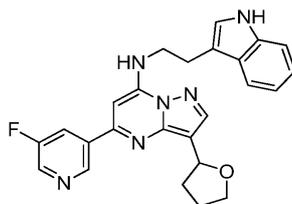


К раствору 7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 160,56 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли морфолин (20,98 мг, 240,84 мкмоль, 21,19 мкл, 1,5 экв.), НАТУ (91,58 мг, 240,84 мкмоль, 1,5 экв.) и ГЭА (32,49 мг, 321,12 мкмоль, 44,70 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (30 мл). Смесь подвергали экстракции EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 33%-63%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая [7-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]морфолино-метанон (29,09 мг, 56,21 мкмоль, выход 35,0%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,78 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (dt, J=4,7, 7,8 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=7,7, 11,4 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,76 (s, 8H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,12 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 518,3 [M+H]⁺.

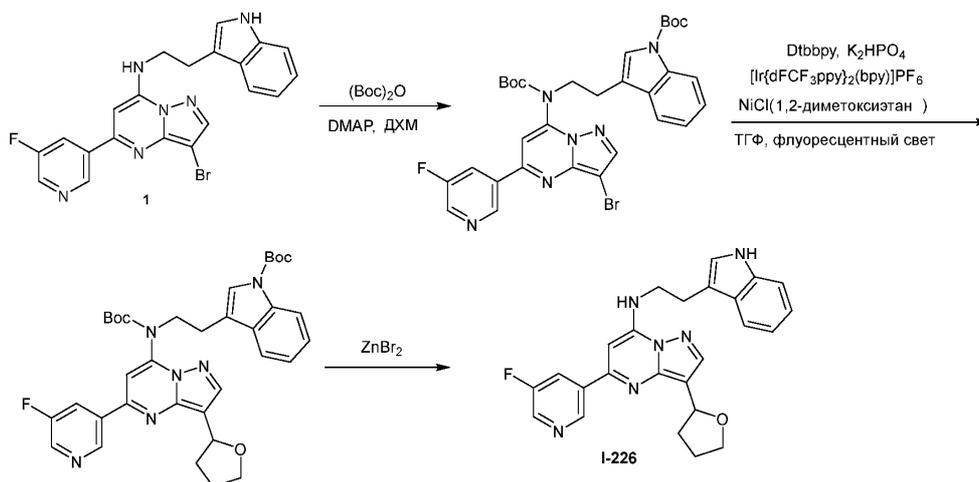
Пример 176.

Синтез I-226

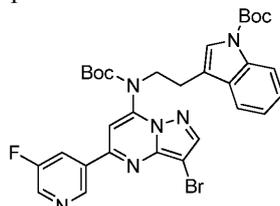


I-226

Схема синтеза:



Стадия 1: трет-бутил-3-[2-[[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат

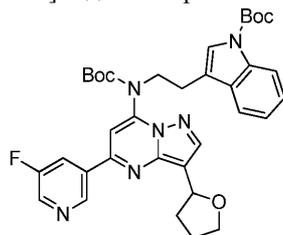


К раствору 3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-

амина (750 мг, 1,63 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли DMAP (596,31 мг, 4,88 ммоль, 3 экв.) и (Boc)₂O (887,73 мг, 4,07 ммоль, 934,45 мкл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,75), получая трет-бутил-3-[2-[[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат (950 мг, 1,46 ммоль, выход 89,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDC13) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,91 (td, J=2,1, 9,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,24 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,12 (t, J=6,7 Гц, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 651,2, 652,2 [M+H]⁺.

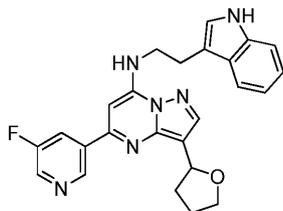
Стадия 2: трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-тетрагидрофуран-2-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат



4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (24,72 мг, 92,09 мкмоль, 0,1 экв.) и дихлорникель; 1,2-диметоксиэтан (20,23 мг, 92,09 мкмоль, 0,1 экв.) добавляли в ТГФ (4 мл). Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N₂ до получения раствора зеленого цвета. [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆ (51,66 мг, 46,05 мкмоль, 0,05 экв.), K₂HPO₄ (320,81 мг, 1,84 ммоль, 2 экв.) и в указанную выше смесь добавляли раствор трет-бутил-3-[2-[[3-бром-5-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилата (600 мг, 920,92 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали и облучали с помощью стандартной светодиодной лампы 72 Вт при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,45), получая трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-тетрагидрофуран-2-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат (190 мг, 274,04 мкмоль, выход 29,8%, чистота 92,7%) в виде масла желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,83-8,76 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,47 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,6 Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,11 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,46-1,39 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 643,3 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-тетрагидрофуран-2-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-226)



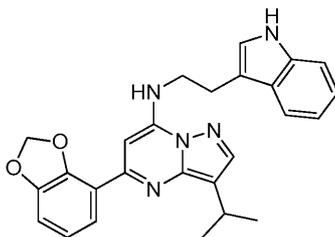
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-тетрагидрофуран-2-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилата (70 мг, 100,96 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли ZnBr₂ (2,27 г, 10,10 ммоль, 100 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,35) показала, что было обнаружено одно основное новое пятно. MeOH (30 мл) добавляли в реакционную смесь и разбавляли водой (50 мл), довели pH до 8-9 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,35), получая остаток, который повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: Gemini 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 55%-75%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-тетрагидрофуран-2-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (5,91 мг, 12,85 мкмоль, выход 12,7%, чистота 96,2%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,85 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,29

(t, J=7,3 Гц, 1H), 4,12 (q, J=7,3 Гц, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,85 (q, J=6,3 Гц, 2H), 3,25 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 443,2 [M+H]⁺.

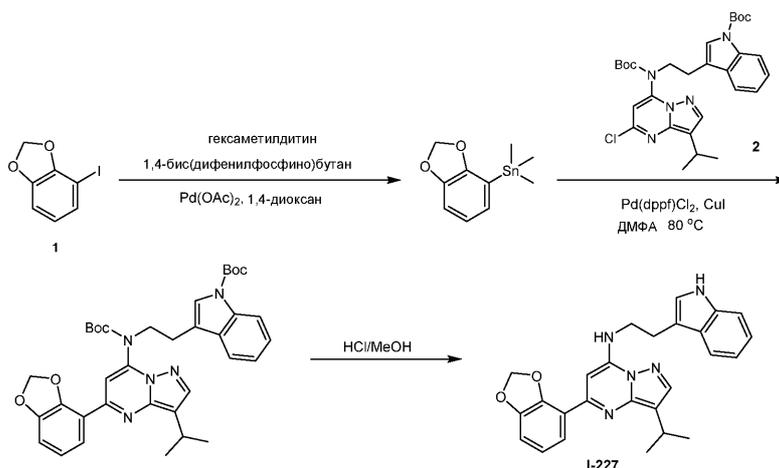
Пример 177.

Синтез I-227

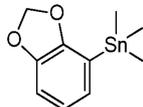


I-227

Схема синтеза:



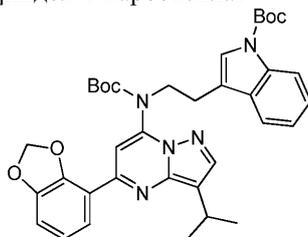
Стадия 1: 1,3-бензодиоксол-4-ил(триметил)станнан



К раствору 4-иод-1,3-бензодиоксила (100 мг, 403,20 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли триметил(триметилстаннил)станнан (132,10 мг, 403,20 мкмоль, 83,61 мкл, 1 экв.) и 4-дифенилфосфанилбутил(дифенил)фосфан (17,20 мг, 40,32 мкмоль, 0,1 экв.) продували посредством N₂ в течение 15 мин. Добавляли Pd(OAc)₂ (9,05 мг, 40,32 мкмоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 110 °С в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 10/1, R_f = 0,44) показала, что было обнаружено одно большое новое пятно с меньшей полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,44), получая указанный продукт 1,3-бензодиоксол-4-ил(триметил)станнан (80 мг, 252,70 мкмоль, выход 62,7%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,88-6,76 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 0,42-0,26 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-3-[2-[[5-(1,3-бензодиоксол-4-ил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат

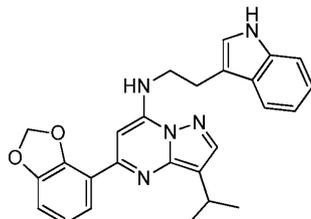


Раствор 1,3-бензодиоксол-4-ил(триметил)станнана (50 мг, 157,94 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-3-[2-[[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилата (75,06 мг, 134,25 мкмоль, 0,85 экв.) в ДМФА (5 мл) продували посредством N₂ в течение 25 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (10,98 мг, 15,00 мкмоль, 0,095 экв.) и CuI (2,86 мг, 15,00 мкмоль, 0,095 экв.) и смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с

помощью препаративной ТСХ (ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,46$), получая указанный продукт трет-бутил-3-[2-[[5-(1,3-бензодиоксол-4-ил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилат (80 мг, 106,42 мкмоль, выход 67,4%, чистота 85,1%) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,03 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,39 (ушир. s, 2H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 2H), 4,19 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,06 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,45 (d, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,36 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 640,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-(1,3-бензодиоксол-4-ил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-227)

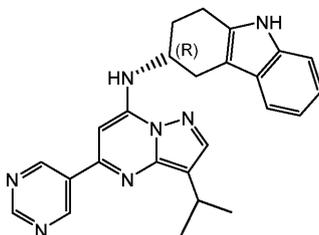


Раствор трет-бутил-3-[2-[[5-(1,3-бензодиоксол-4-ил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-трет-бутоксикарбонил-амино]этил]индол-1-карбоксилата (80 мг, 106,42 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 5 мл, 187,94 экв.) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖК-МС показала, что исходное вещество не было полностью израсходовано. Смесь перемешивали при 25°C в течение ещё 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 35%-65%, 9 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(1,3-бензодиоксол-4-ил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (47,73 мг, 100,08 мкмоль, выход 94,0%, чистота 99,8%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,51 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,96 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,23-3,18 (m, 3H), 1,33 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 440,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

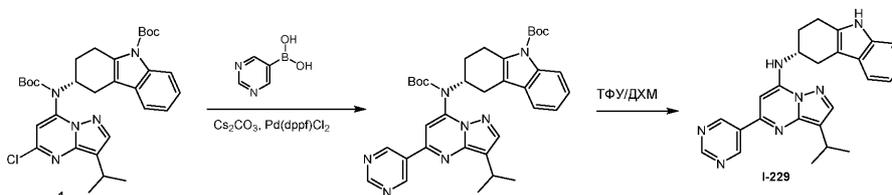
Пример 178.

Синтез I-229

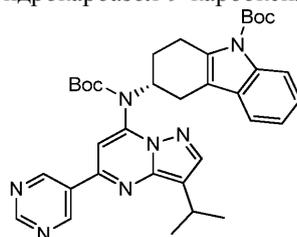


I-229

Схема синтеза:



Стадия 1: трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат

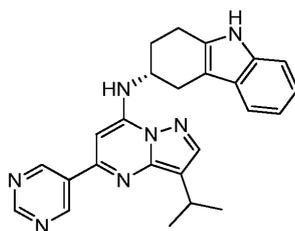


трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (200 мг, 316,66 мкмоль, 1 экв.), пиримидин-5-илбороновую кислоту (47,08 мг, 379,99 мкмоль, 1,2 экв.), Cs_2CO_3 (309,52 мг, 949,98 мкмоль, 3 экв.) и

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23,17 мг, 31,67 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (6 мл) и H_2O (2 мл). Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением (2 бар). Смесь концентрировали и затем добавляли насыщенный NaHCO_3 (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,30), получая трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (180 мг, 288,58 мкмоль, выход 91,1%, чистота 100,0%) в виде смолы желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,39 (s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (ушир. s, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,45 (d, $J=7,1$ Гц, 6H), 1,30 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 624,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (3R)-N-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-229)

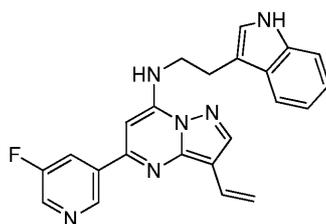


К раствору трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (180 мг, 288,58 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, смесь перемешивали в N_2 атмосфере при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 50%-80%, 9 мин), получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 \times 25 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)- ACN]; В%: 56%-86%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (12 мг, 28,33 мкмоль, выход 9,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,51 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,47 (m, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

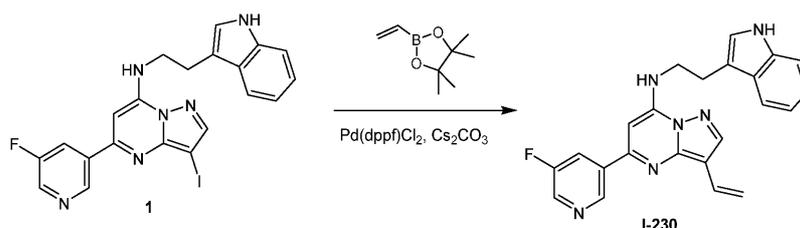
Пример 179.

Синтез I-230

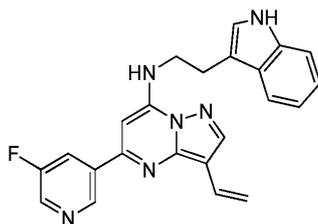


I-230

Схема синтеза:



Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-винил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-230)

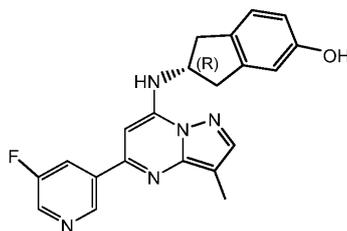


Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-иод-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (55 мг, 109,71 мкмоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (50,69 мг, 329,14 мкмоль, 55,83 мкл, 3 экв.), Cs₂CO₃ (178,74 мг, 548,57 мкмоль, 5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (40,14 мг, 54,86 мкмоль, 0,5 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1,5 мл) продували N₂ в течение 2 минут и плотно закрывали. Реакционную смесь облучали при обработке микроволновым излучением (2 бар) при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,23) и затем посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 5μ; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 60%-90%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-винил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (15,4 мг, 38,65 мкмоль, выход 35,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=11,2, 17,6 Гц, 1H), 6,55 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,07 (dd, J=1,6, 17,6 Гц, 1H), 5,27 (dd, J=2,0, 11,2 Гц, 1H), 3,85 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,27 (t, J=6,4 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 399,2 [M+H]⁺.

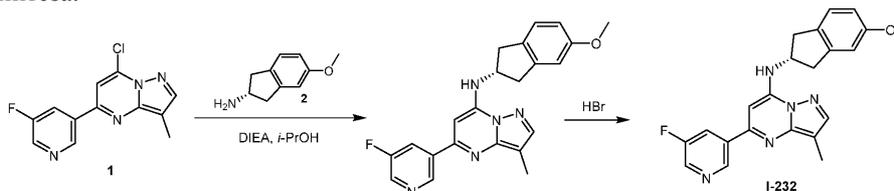
Пример 180.

Синтез I-232

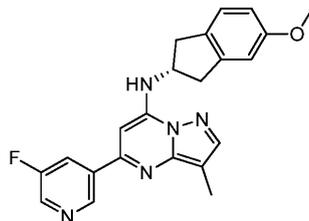


I-232

Схема синтеза:

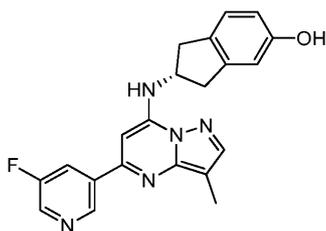


Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



К смеси 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв.), (2R)-5-метоксииндан-2-амина (38,01 мг, 190,35 мкмоль, 1 экв., HCl) в i-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (73,80 мг, 571,06 мкмоль, 99,47 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, получая неочищенное соединение 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (70 мг, 130,90 мкмоль, выход 68,8%, чистота 72,8%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ЭР-ЖХМС m/z 390,2[M+H]⁺.

Стадия 2: (2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-232)

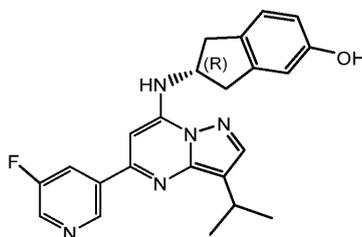


Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]-3-метил-пиразоло[1,5-а] пиримидин-7-амина (70 мг, 130,90 мкмоль, 1 экв.) в растворе HBr (7,45 г, 55,25 ммоль, 5 мл, 60%, 422,06 экв.) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 6 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая (2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (17,22 мг, 38,27 мкмоль, выход 29,2%, чистота 99,6%, 2HCl, ee = 98,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (td, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,63 (dd, J=2,4, 8,0 Гц, 1H), 5,07-4,96 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 376,1 [M+H]⁺.

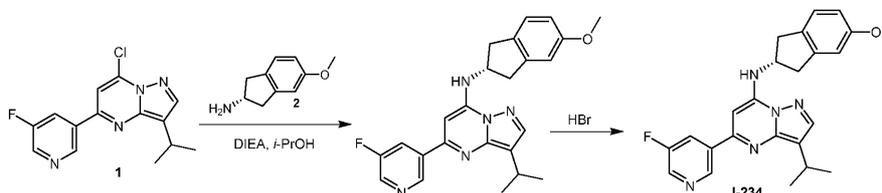
Пример 181.

Синтез I-234

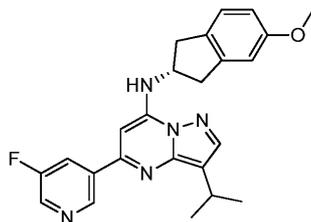


I-234

Схема синтеза:

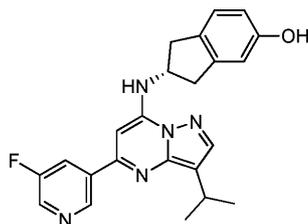


Стадия 1: 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



К смеси 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 154,79 мкмоль, 1 экв.), (2R)-5-метоксииндан-2-амин (27,79 мг, 170,27 мкмоль, 1,1 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (60,01 мг, 464,36 мкмоль, 80,88 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали, получая указанный продукт 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (60 мг, 102,65 мкмоль, выход 66,3%, чистота 71,4%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 418,2[M+H]⁺.

Стадия 2: (2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (I-234)

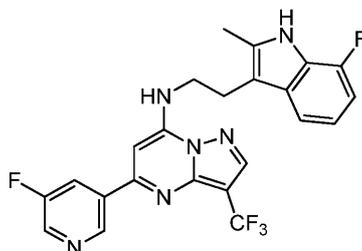


Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-N-[(2R)-5-метоксииндан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (60 мг, 102,04 мкмоль, 1 экв.) в растворе НВг (5,29 г, 39,22 ммоль, 3,55 мл, 60%, 384,39 экв.) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 9 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая (2R)-2-[[5-(5-фтор-3-пиридил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]индан-5-ол (13,92 мг, 31,34 мкмоль, выход 30,7%, чистота 99,0%, HCl) (ее 97,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,62 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 404,3 [M+H]⁺.

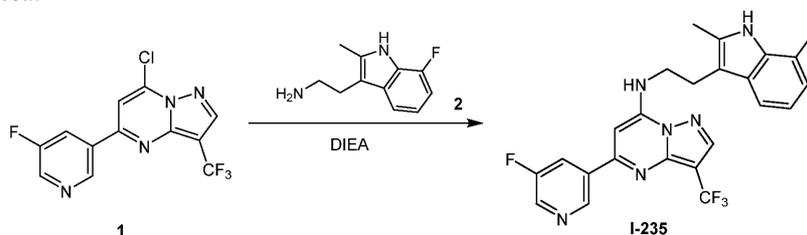
Пример 182.

Синтез I-235

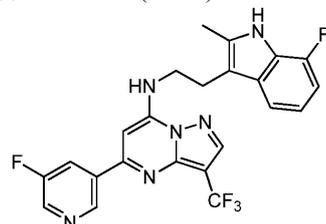


I-235

Схема синтеза:



Стадия 1: N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-235)



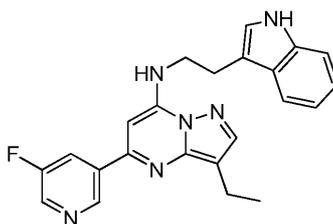
К раствору 7-хлор-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (30 мг, 87,92 мкмоль, 1 экв.) и 2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этанамин (24,15 мг, 105,51 мкмоль, 1,2 экв.) в i-PrOH (5 мл) добавляли DIEA (34,09 мг, 263,77 мкмоль, 45,94 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 9 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(7-фтор-2-метил-1H-индол-3-ил)этил]-5-(5-фтор-3-пиридил)-3-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (10,90 мг, 19,97 мкмоль, выход 22,7%, чистота 99,9%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,86 (dd, J=1,3, 2,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (td, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (dt, J=4,8, 7,9 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=7,9, 11,4 Гц, 1H), 5,92

(s, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 473,2 [M+H]⁺.

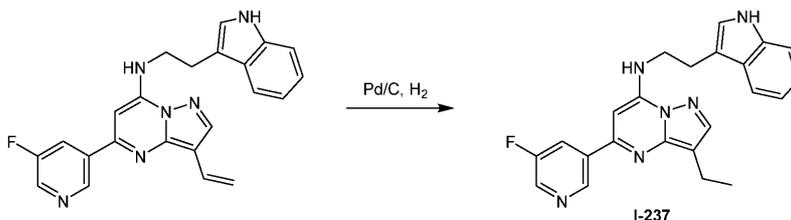
Пример 183.

Синтез I-237

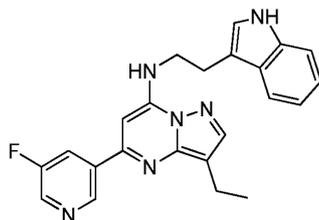


I-237

Схема синтеза:



Стадия 1: 3-Этил-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-237)

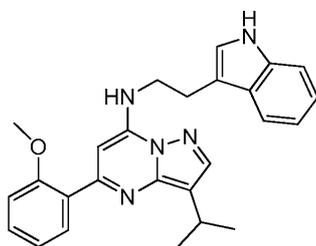


Смесь 5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-винил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (140 мг, 196,77 мкмоль, 1 экв.) и Pd/C (50 мг, чистота 10%) в EtOAc (20 мл) перемешивали в H₂ (15 Psi) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 3-этил-5-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (7,13 мг, 15,06 мкмоль, выход 7,7%, чистота 100,0%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,98 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,20 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,72 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,28 (t, J=7,6 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,2 [M+H]⁺.

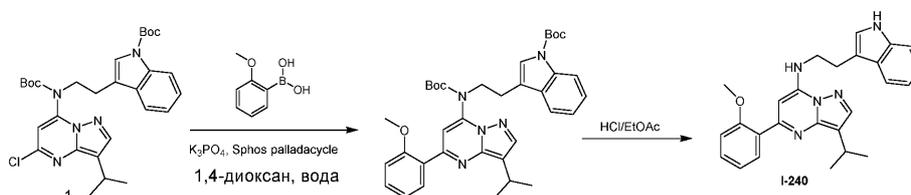
Пример 184.

Синтез I-240

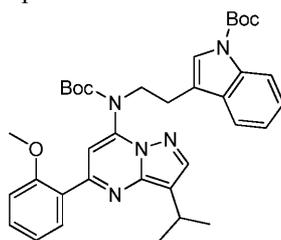


I-240

Схема синтеза:



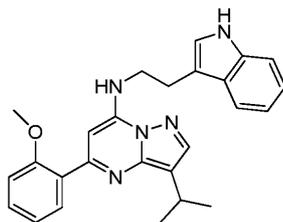
Стадия 1: трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[3-изопропил-5-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилата (100 мг, 178,86 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли (2-метоксифенил)бороновую кислоту (81,53 мг, 536,57 мкмоль, 3 экв.), K_3PO_4 (113,89 мг, 536,57 мкмоль, 3 экв.) и цикл sphos с палладием (sphos palladacycle) (13,61 мг, 17,89 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (30 мл). Смесь подвергали экстракции $EtOAc$ (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[3-изопропил-5-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат (200 мг, 164,28 мкмоль, выход 91,8%, чистота 51,4%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,73 (dd, $J=1,7, 7,6$ Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=1,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (s, 1H), 3,06 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,61-1,55 (m, 9H), 1,48-1,45 (m, 6H), 1,37-1,35 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 626,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: N-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-240)

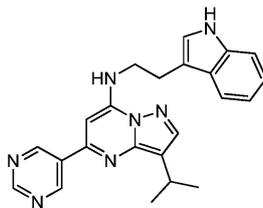


К раствору трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[3-изопропил-5-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилата (185 мг, 151,96 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 177,76 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 23%-53%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-(2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (27,57 мг, 63,69 мкмоль, выход 41,9%, чистота 98,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,84 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,93 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,21 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[M+H]^+$.

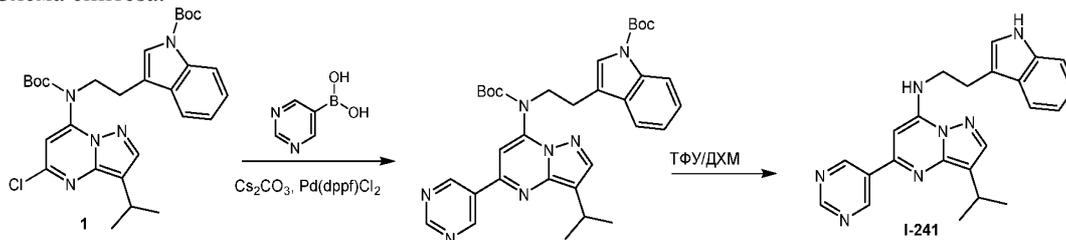
Пример 185.

Синтез I-241

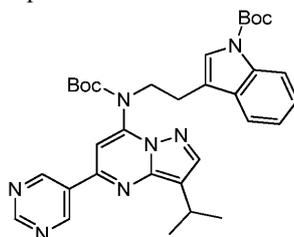


I-241

Схема синтеза:



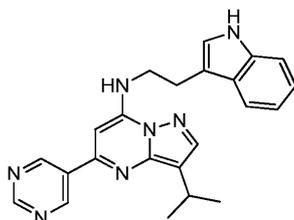
Стадия 1: трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилат



Трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилат (100 мг, 178,86 мкмоль, 1 экв.), пиримидин-5-илбороновую кислоту (22,16 мг, 178,86 мкмоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (13,09 мг, 17,89 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (174,82 мг, 536,57 мкмоль, 3 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в H₂O (2 мл) и 1,4-диоксане (6 мл). Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Смесь концентрировали и добавляли насыщенный NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилат (100 мг, 167,31 мкмоль, выход 93,5%, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,23-9,22 (m, 1H), 9,21-9,20 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,93 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,33 (d, J=6,4 Гц, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,11 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,39 (s, 6H), 1,37 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 598,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-241)



К раствору трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилат (100 мг, 167,31 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (7,5 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл). Смесь дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза и перемешивали в атмосфере N₂ атмосфере при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин). Железную фракцию лиофилизировали, получая N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-5-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (17,94 мг, 34,12 мкмоль, выход 20,4%, чистота 96,4%, 3HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 398,1 [M+H]⁺.

Пример 186.
Синтез I-242

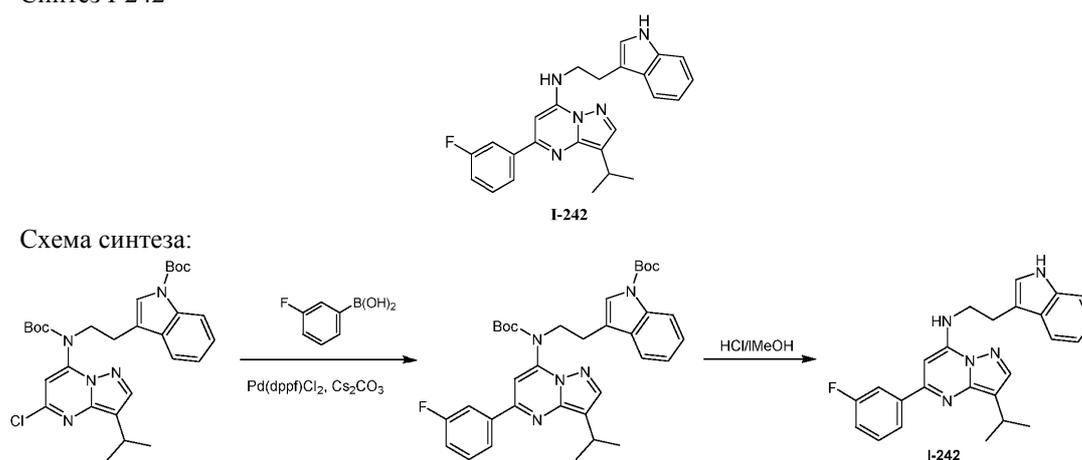
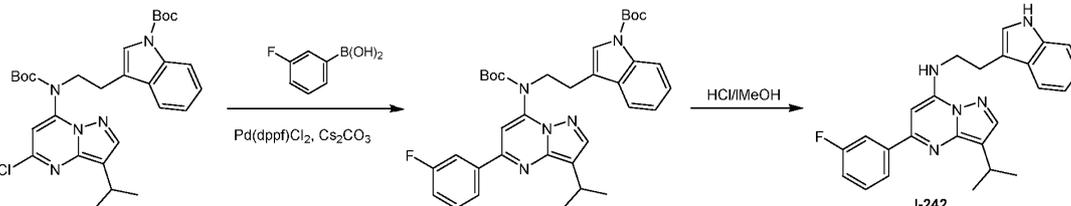
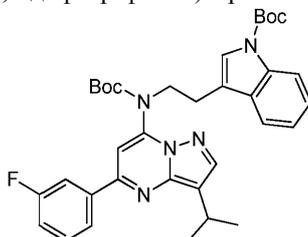


Схема синтеза:



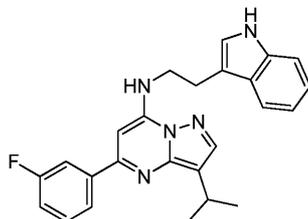
Стадия 1: трет-бутил N-(2-бром-4,6-дифтор-фенил)карбамат



трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилат (100 мг, 178,86 мкмоль, 1 экв.), (3-фторфенил)бороновую кислоту (75,08 мг, 536,57 мкмоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (13,09 мг, 17,89 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (174,82 мг, 536,57 мкмоль, 3 экв.) и H₂O (2 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (6 мл). Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли вод. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(3-фторфенил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилат (100 мг, 97,77 мкмоль, выход 54,7%, чистота 60,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,65-6,57 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,11 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,50-1,45 (m, 6H), 1,37 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 614,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-(3-фторфенил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-242)



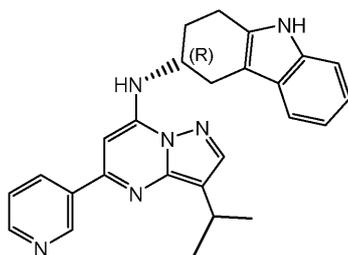
Раствор трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-[5-(3-фторфенил)-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]амино]этил]индол-1-карбоксилата (80 мг, 78,21 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 3 мл, 153,43 экв.) перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 5-(3-фторфенил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (38,32 мг, 76,97 мкмоль, выход 98,4%, чистота 97,7%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-6,92 (m, 3H), 6,85 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,29-

3,24 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 414,2 [M+H]⁺.

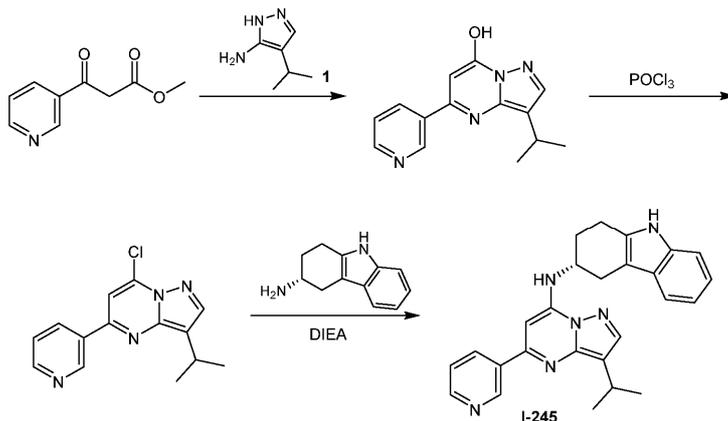
Пример 187.

Синтез I-245

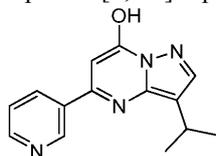


I-245

Схема синтеза:



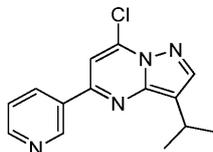
Стадия 1: 3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол



Смесь метил-3-оксо-3-(3-пиридил)пропаноата (440 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) и 4-изопропил-1H-пиразол-5-амина (307,39 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) в AcOH (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол (600 мг, 1,60 ммоль, выход 65,3%, неочищенный, 2НОАС) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,19-9,17 (m, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,27 (td, J=1,9, 8,0 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 1,22 (d, J=2,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 255,1 [M+H]⁺.

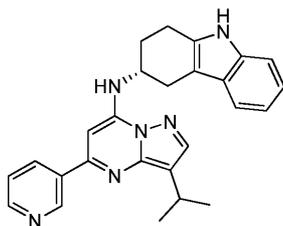
Стадия 2: 7-хлор-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин



Раствор 3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (600 мг, 1,60 ммоль, 1 экв., 2НОАС) в POCl₃ (15 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, pH которого доводили до 7-8 посредством ТЭА. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35), получая 7-хлор-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (100 мг, 322,66 мкмоль, выход 20,1%, чистота 88,0%) в виде твердого вещества зеленого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,33 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,74 (dd, J=1,5, 4,9 Гц, 1H), 8,46 (td, J=2,0, 7,9 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (dd, J=4,7, 8,0 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,42 (td, J=6,9, 13,8 Гц, 1H), 1,46 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 273,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: (3R)-N-[3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-245)



Смесь 7-хлор-3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (60 мг, 193,60 мкмоль, 1 экв.), (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (36,06 мг, 193,60 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (75,06 мг, 580,79 мкмоль, 101,16 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 42%-70%, 7 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[3-изопропил-5-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (40,65 мг, 76,42 мкмоль, выход 39,5%, чистота 100,0%, 3HCl) в виде твердого вещества красного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1H), 9,17 (J=8,2 Гц, 1H), 8,97 (J=5,3 Гц, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 4,62 (ушир. s, 1H), 3,41 (td, J=7,0, 13,8 Гц, 1H), 3,27 (J=4,9 Гц, 1H), 3,13 (J=9,7 Гц, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,42 (dd, J=3,1, 6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 423,2 [M+H]⁺.

Пример 188.

Синтез I-246

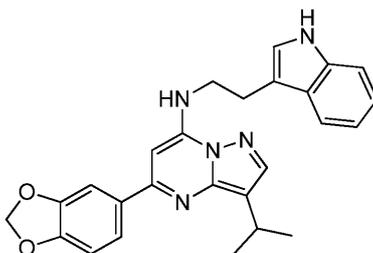
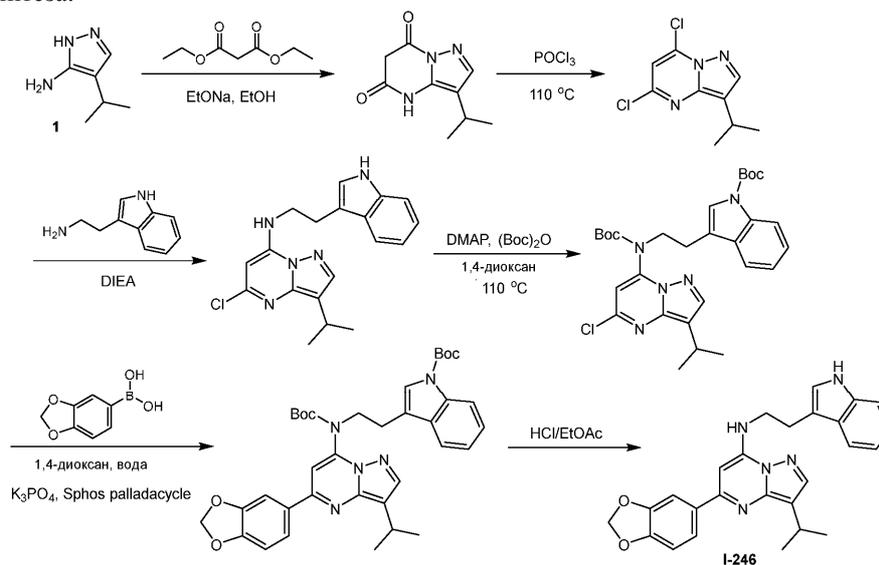
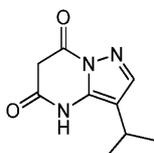


Схема синтеза:



Стадия 1: 3-изопропил-4H-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-дион

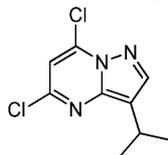


Na (367,33 мг, 15,98 ммоль, 2 экв.) добавляли в EtOH (25 мл) и смесь перемешивали при 24°C в течение 2 ч. В указанную выше реакционную смесь добавляли 4-изопропил-1H-пиразол-5-амин (1 г, 7,99

ммоль, 1 экв.) и диэтилпропандиоат (1,41 г, 8,79 ммоль, 1,33 мл, 1,1 экв.) и перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали EtOH и растворяли в воде (20 мл). Затем раствор подкисляли до pH 1-2 с помощью концентрированной соляной кислоты в ледяной бане. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении, получая 3-изопропил-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-дион (300 мг, 1,55 ммоль, выход 19,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,80-7,73 (m, 2H), 3,02 (td, J=6,7, 13,7 Гц, 1H), 1,28 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 194,2 [M+H]⁺.

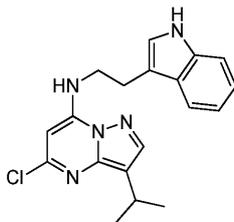
Стадия 2: 5,7-дихлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин



3-изопропил-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-дион (285 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.) добавляли в POCl₃ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,30), получая 5,7-дихлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин (300 мг, 1,30 ммоль, выход 88,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,10 (s, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 230,1, 232,1 [M+H]⁺.

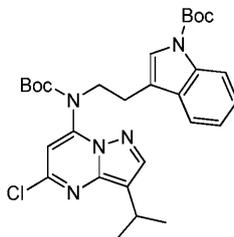
Стадия 3: 5-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин



К раствору 5,7-дихлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 869,21 мкмоль, 1 экв.) в i-PrOH (6 мл) добавляли DIEA (337,02 мг, 2,61 ммоль, 454,20 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (167,11 мг, 1,04 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ : ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), получая 5-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (240 мг, 672,83 мкмоль, выход 77,4%, чистота 99,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,71 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,33-3,18 (m, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 354,1, 355,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилат

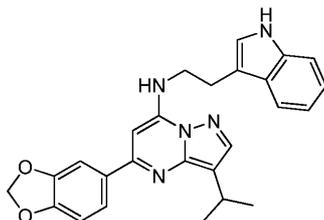


К раствору 5-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (120 мг, 336,42 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли DMAP (123,30 мг, 1,01 ммоль, 3 экв.) и (Boc)₂O (183,56 мг, 841,04 мкмоль, 193,22 мкл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,75), получая трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилат (150 мг, 262,33 мкмоль, выход 77,9%, чистота 96,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,09 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (s,

1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,21-4,15 (m, 2H), 3,28 (td, J=7,0, 13,9 Гц, 1H), 3,06 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,36 (d, J=7,1 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 554,3, 556,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: 5-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (I-246)



К раствору трет-бутил-3-[2-[трет-бутоксикарбонил-(5-хлор-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино]этил]индол-1-карбоксилата (100 мг, 174,88 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли K₃PO₄ (111,37 мг, 524,65 мкмоль, 3 экв.), цикл sphos с палладием (sphos palladacycle) (13,30 мг, 17,49 мкмоль, 0,1 экв.) и 1,3-бензодиоксол-5-илбороновую кислоту (87,06 мг, 524,65 мкмоль, 3 экв.). Смесь дегазировали и продували посредством N₂ три раза и перемешивали при 110°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли HCl/EtOAc (1 мл, 4M). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и pH доводили до 2 посредством 10% вод. раствора NaOH. Смесь подвергали экстракции EtOAc (50 мл×3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-3-изопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (22,10 мг, 43,13 мкмоль, выход 25,1%, чистота 100,0%, 2 HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,56 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,80 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=1,9, 8,3 Гц, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 440,2 [M+H]⁺.

Пример 189.

Синтез I-249a, I-249b и I-249c

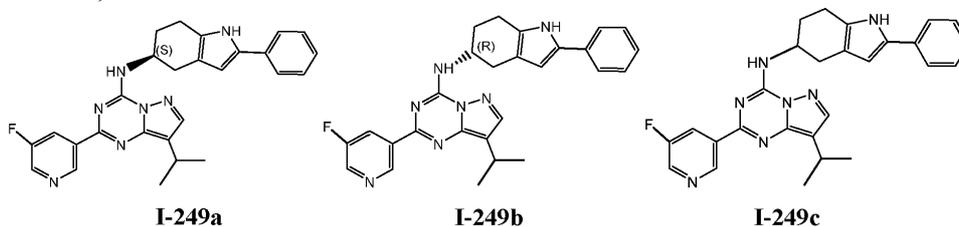
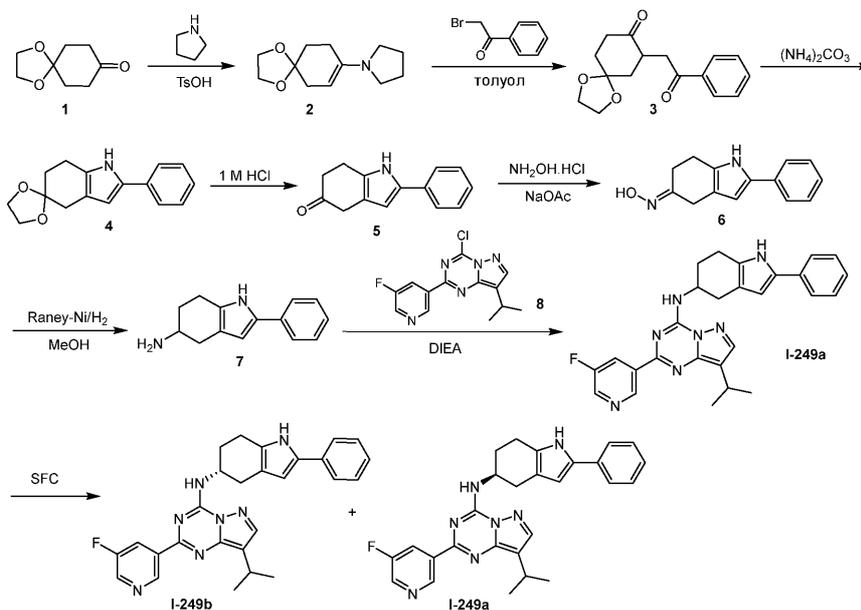
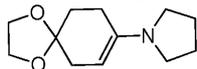


Схема синтеза:



Стадия 1: 1-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)пирролидин

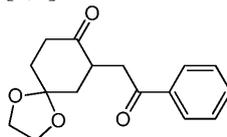


К смеси 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (18 г, 115,25 ммоль, 1 экв.), TsOH (198,47 мг, 1,15 ммоль, 0,01 экв.) в толуоле (200 мл) добавляли пирролидин (12,30 г, 172,88 ммоль, 14,43 мл, 1,5 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂.

Реакционную смесь концентрировали, получая 1-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)пирролидин (24 г, 103,21 ммоль, выход 89,6%, чистота 90%) в виде масла коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,17 (t, J=3,7 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,12 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,97 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,59 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,09 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H).

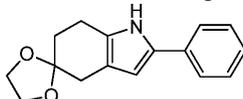
Стадия 2: 7-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-он



Раствор 1-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)пирролидина (24 г, 103,21 ммоль, 1 экв.) в толуоле (200 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере N₂ и медленно добавляли 2-бром-1-фенилэтанон (20,54 г, 103,21 ммоль, 1 экв.) в толуоле (60 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Затем H₂O (60 мл) добавляли и смесь перемешивали при 110°C в течение дополнительных 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и добавляли воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4), получая 7-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-он (13 г, 42,65 ммоль, выход 41,3%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,01-7,93 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 4,17-4,06 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,64-3,45 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 275,1 [M+H]⁺.

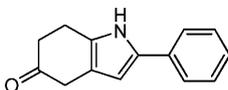
Стадия 3: 2'-фенилспиро[1,3-диоксолан-2,5'-1,4,6,7-тетрагидроиндол]



Смесь 7-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (5 г, 16,40 ммоль, 1 экв.) и (NH₄)₂CO₃ (5,00 г, 52,04 ммоль, 5,56 мл, 3,17 экв.) в плотно закрытой трубке перемешивали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 2'-фенилспиро[1,3-диоксолан-2,5'-1,4,6,7-тетрагидроиндол] (4 г, 14,10 ммоль, выход 86,0%, чистота 90%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,07-7,86 (m, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,08-3,99 (m, 4H), 2,84 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,02 (t, J=6,5 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 256,1 [M+H]⁺.

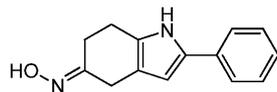
Стадия 4: 2-фенил-1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он



К раствору 2'-фенилспиро[1,3-диоксолан-2,5'-1,4,6,7-тетрагидроиндола] (3,9 г, 13,75 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (30 мл) добавляли HCl (1 М, 13,75 мл, 1 экв.), смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и доводили pH до 7 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,3), получая 2-фенил-1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он (0,7 г, 2,32 ммоль, выход 16,9%, чистота 70,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,36 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,29 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,74 (t, J=6,8 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 212,1 [M+H]⁺.

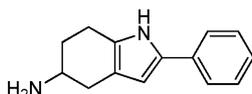
Стадия 5: 2-фенил-1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он оксим



К раствору 2-фенил-1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-она (600 мг, 1,99 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли NaOAc (244,64 мг, 2,98 ммоль, 1,5 экв.) и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (165,78 мг, 2,39 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,4$), получая 2-фенил-1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он оксим (350 мг, 1,24 ммоль, выход 62,2%, чистота 80%) в виде твердого вещества красного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,32 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 227,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

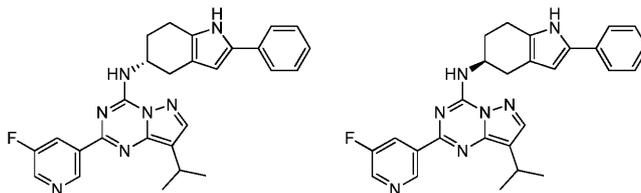
Стадия 6: 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амин



К раствору 2-фенил-1,4,6,7-тетрагидроиндол-5-он оксима (350 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли Raney-Ni (200 мг, 2,33 ммоль, 1,89 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере H_2 (15 psi). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амин (250 мг, 942,11 мкмоль, выход 76,1%, чистота 80%) получали в виде твердого вещества темно-коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,50-7,46 (m, 2H), 7,26 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,86-2,63 (m, 3H), 2,30 (dd, $J=8,9, 14,8$ Гц, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 213,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[(5R)-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин (I-249b) и 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-N-[(5S)-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин (I-249a)



К раствору 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амина (207,84 мг, 783,24 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (253,07 мг, 1,96 ммоль, 341,07 мкл, 3 экв.) в *i*-PrOH (15 мл) добавляли 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин (200 мг, 652,70 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, $R_f = 0,5$), получая остаток, который отделяли посредством SFC (колонокка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 40%-40%, мин), получая пик 1 и пик 2. Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонокка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-100%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая энантиомер (18,68 мг, 31,16 мкмоль, выход 4,8%, чистота 96,249%, 3 HCl. SFC: $R_t = 5,229$ мин, $ee = 95,522\%$, $[\alpha]_D^{26,5} = +24,339$, (CHCl_3 , $c = 0,1015$ г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,89 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,89 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,43 (td, $J=2,2, 9,8$ Гц, 1H), 8,18-8,07 (m, 1H), 7,55 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,14-7,03 (m, 1H), 6,27 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,77-4,60 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,93-2,71 (m, 4H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,36 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 468,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл), 1 M раствора HCl (1,2 мл) и H_2O (40 мл) с последующей лиофилизацией, получая другой энантиомер (23,41 мг, 40,58 мкмоль, выход 6,2%, чистота 100%, 3 HCl. SFC: $R_t = 6,074$ мин, $ee = 100\%$, $[\alpha]_D^{26,5} = -26,002$, (CHCl_3 , $c = 0,1002$ г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,90 (ушир. s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,89 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 8,23-8,04 (m, 1H), 7,55 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,17-7,03 (m, 1H), 6,27 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,27-3,13 (m, 1H), 2,92-2,66 (m, 4H), 2,19-2,00 (m, 2H), 1,36 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 468,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 190.

Синтез I-252a, I-252b и I-252c

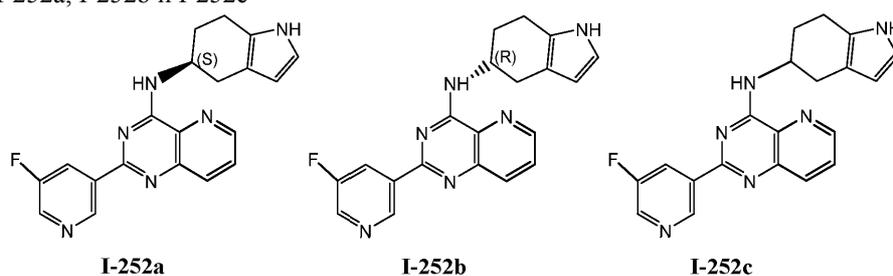
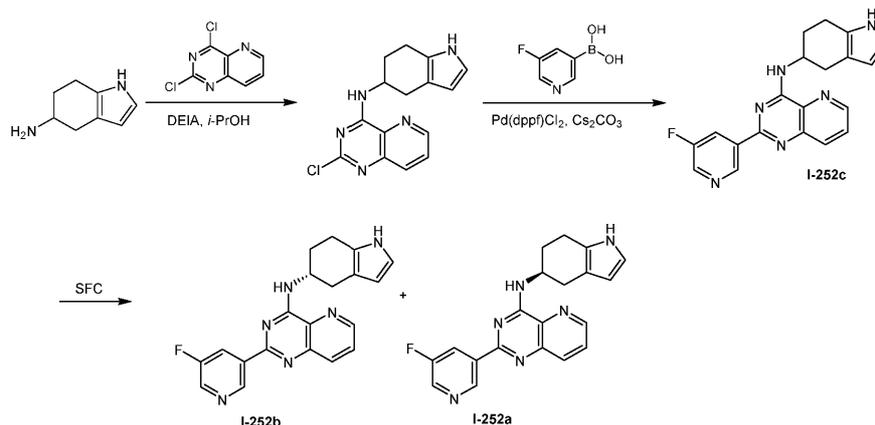


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-хлор-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин

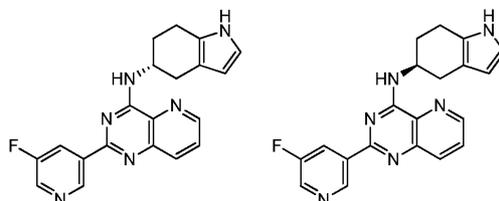


Смесь 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (150 мг, 749,91 мкмоль, 1 экв.), 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амин (113,48 мг, 749,91 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (387,68 мг, 3,00 ммоль, 522,48 мкл, 4 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) перемешивали при 55°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 3/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,50), получая 2-хлор-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (120 мг, 397,52 мкмоль, выход 53,0%, чистота 99,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,64 (dd, $J=1,5, 4,3$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=1,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (dd, $J=4,3, 8,3$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,70 (t, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,04 (t, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 3,10 (dd, $J=5,3, 15,3$ Гц, 1H), 2,99-2,45 (m, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 300,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (I-252b) и 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[(5S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (I-252a)



2-хлор-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (120 мг, 397,52 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (168,04 мг, 1,19 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (29,09 мг, 39,75 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (518,08 мг, 1,59 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (1 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением и продували посредством N₂ в течение 1 мин. Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,40), получая остаток, который отделяли посредством хиральной SFC (колонокка: DAICEL CHTRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза

за: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 40%-40%), получая энантиомер (19,36 мг, 52,04 мкмоль, выход 13,1%, чистота 96,9%, SFC: Rt = 4,040, ee = 100%, Оптическое вращение: $[\alpha]^{23,9}_D = -8,542$ (CHCl₃, c = 0,075 г/100 мл)) в виде твердого вещества красного цвета;

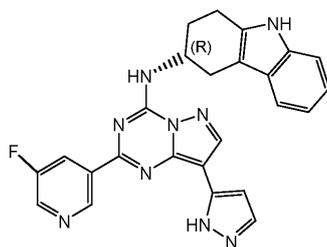
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,71 (dd, J=1,5, 4,2 Гц, 1H), 8,56-8,48 (m, 2H), 8,15 (dd, J=1,5, 8,6 Гц, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 6,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,90 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 3,09 (dd, J=4,9, 15,2 Гц, 1H), 2,85-2,69 (m, 3H), 2,27 (d, J=12,5 Гц, 1H), 2,14 (d, J=6,6 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 361,2 [M+H]⁺ и

другой энантиомер (17,54 мг, 47,86 мкмоль, выход 12,0%, чистота 98,3%) в виде твердого вещества красного цвета (SFC: Rt = 4,941, ee = 100%, Оптическое вращение: $[\alpha]^{250}_D = +10,973$ (CHCl₃, c = 0,054 г/100 мл)).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,71 (dd, J=1,2, 4,2 Гц, 1H), 8,57-8,49 (m, 2H), 8,16 (dd, J=1,2, 8,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=4,2, 8,6 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,92 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,11 (dd, J=5,0, 15,0 Гц, 1H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,28 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 361,2 [M+H]⁺.

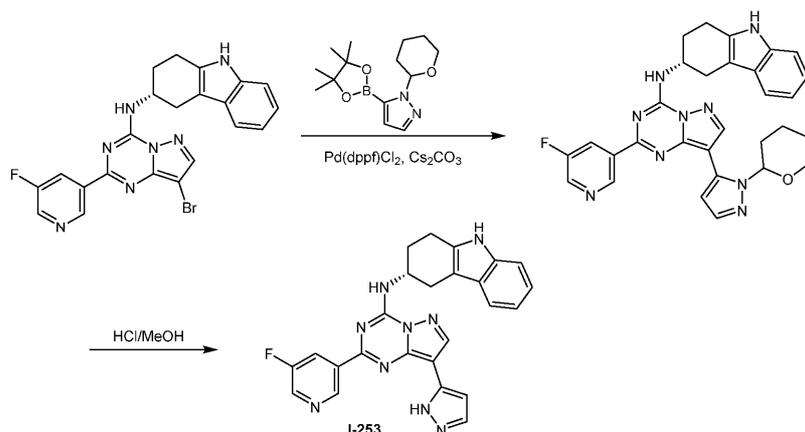
Пример 191.

Синтез I-253

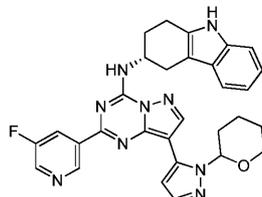


I-253

Схема синтеза:



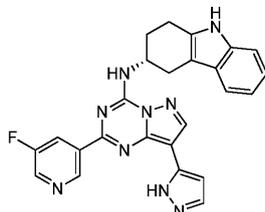
Стадия 1: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



(3R)-N-[8-бром-2-(5-фтор-3-пиридил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (100 мг, 202,79 мкмоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (66,07 мг, 202,79 мкмоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (148,39 мг, 202,79 мкмоль, 1 экв.) и 1-тетрагидропиран-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (56,41 мг, 202,79 мкмоль, 1 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл). Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,4) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЭА = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,4), получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (70 мг, 122,27 мкмоль, выход 60,3%, чистота 96,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 9,41-9,38 (m, 2H), 8,73 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,49-8,47 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,29-7,27 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,66-5,64 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,89 (d, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,15-2,88 (m, 4H), 2,23 (ушир. s, 2H), 1,64-1,52 (m, 3H), 1,23 (m, 1H), 0,85-0,83 (d, $J=7,8$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 550,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-253)

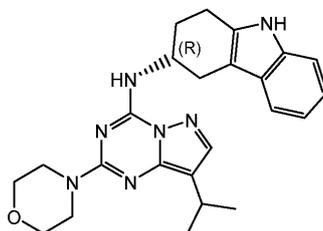


Раствор (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (70 мг, 122,27 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 20 мин. Реакционную смесь подщелачивали водным раствором NaHCO_3 до pH 7-8, экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Agela ASB 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 53%-83%, 8 мин), получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (19,45 мг, 33,83 мкмоль, выход 27,7%, чистота 100,0%, ^1H ЯМР, $[\alpha]_{\text{D}}^{26,4} = +13,329$ (MeOH, $c = 0,098$ г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,29-9,27 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,68 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,84-7,83 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,37-7,35 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29-7,27 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 4,89-4,87 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,17-3,12 (m, $J=5,5$, 14,8 Гц, 1H), 3,04-2,88 (m, 3H), 2,24-2,23 (d, $J=3,7$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 466,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

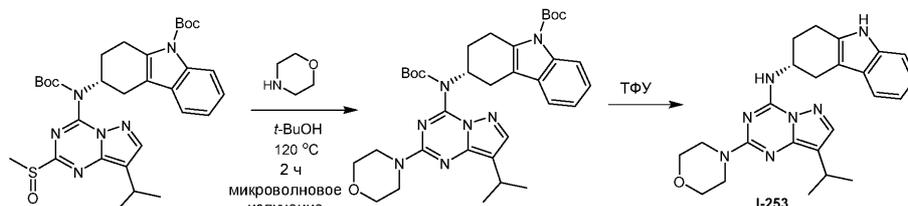
Пример 192.

Синтез I-254

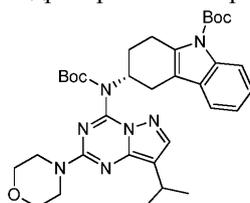


I-254

Схема синтеза:



Стадия 1: трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-морфолино-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат

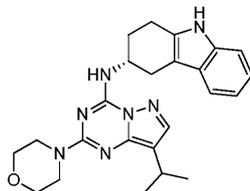


трет-бутил-(3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-метилсульфинил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (100 мг, 156,06 мкмоль, 1 экв.) и морфолин (40,79 мг, 468,17 мкмоль, 41,20 мкл, 3 экв.) в t-BuOH (4 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением и продували посредством N_2 в течение 1 мин. Герметизированную трубку нагревали при

120°C в течение 2 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь концентрировали, получая трет-бутил-(3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-морфолино-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (100 мг, 142,46 мкмоль, выход 91,3%, чистота 90%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=6,7, 13,9 Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,79-3,74 (m, 8H), 3,23 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,15-3,07 (m, 3H), 2,26 (d, J=4,3 Гц, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 632,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: (3R)-N-(8-изопропил-2-морфолино-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-254)

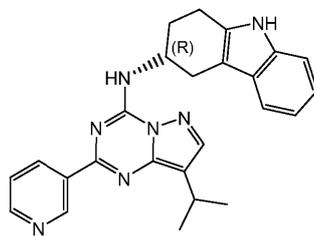


К раствору трет-бутил-(3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-морфолино-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (100 мг, 142,46 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 94,81 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 50%-80%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-(8-изопропил-2-морфолино-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (28,19 мг, 59,32 мкмоль, выход 41,6%, чистота 98,5%, HCl, [α]_D^{24,7} = +84,327, MeOH, c = 0,074 г /100 мл) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 4H), 3,83-3,78 (m, 4H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 3H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 432,3 [M+H]⁺.

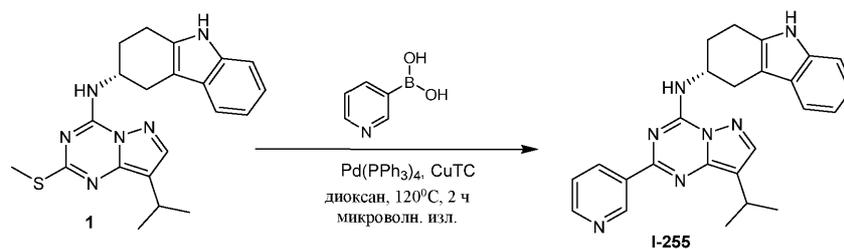
Пример 193.

Синтез I-255

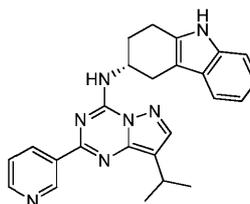


I-255

Схема синтеза:



Стадия 1: (3R)-N-[8-изопропил-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-255)



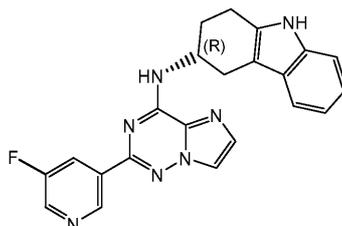
(3R)-N-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (100 мг, 242,03 мкмоль, 1 экв.), 3-пиридилбороновую кислоту (89,25 мг, 726,08 мкмоль, 3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (27,97 мг, 24,20 мкмоль, 0,1 экв.) и тиофен-2-карбонилксимедь (138,46 мг, 726,08 мкмоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) помещали в трубку с микроволновым излучением и продували по-

средством N₂ в течение 1 мин. Герметизированную трубку нагревали при 120°C в течение 2 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-65%, 8 мин) дважды с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[8-изопропил-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (28,39 мг, 56,08 мкмоль, выход 23,2%, чистота 98,1%, 2 HCl, $[\alpha]_{D}^{25,1} = +34,261$ (MeOH, c = 0,071 г /100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,69 (s, 1H), 9,49 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,89 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,90-4,88 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,30 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,13-2,90 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 2H), 1,45 (d, J=7,0 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 424,3 [M+H]⁺.

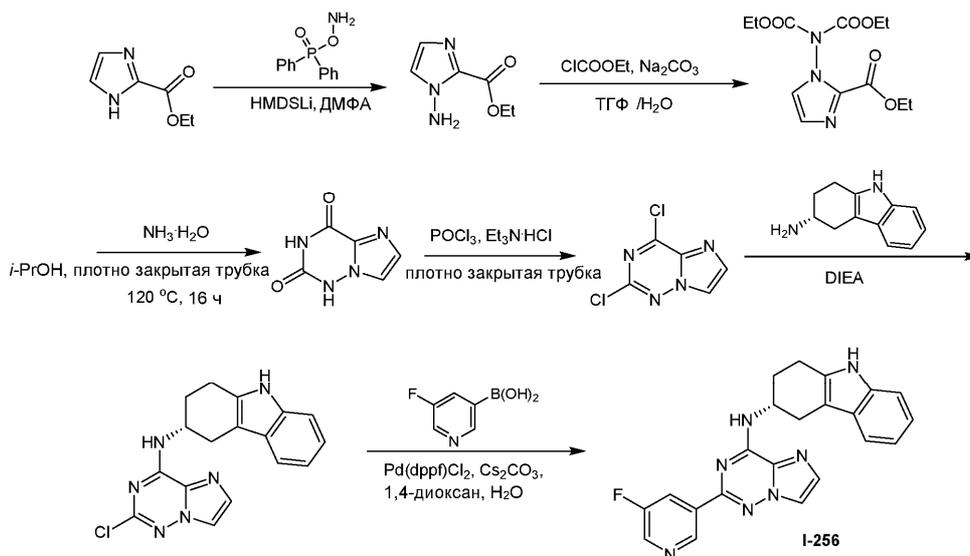
Пример 194.

Синтез I-256

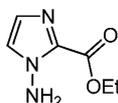


I-256

Схема синтеза:



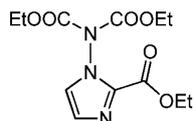
Стадия 1: этил 1-аминоимидазол-2-карбоксилат



Раствор этил-1H-имидазол-2-карбоксилата (1 г, 7,14 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (80 мл) охлаждали до -10°C добавляли LiHMDS (1M, 7,85 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при -10°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли N-дифенилфосфорилгидроксиламин (1,83 г, 7,85 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 11,5 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) при -10°C. Смесь концентрировали и к остатку добавляли EtOAc (100 мл). После фильтрации промывали EtOAc (50 мл×3), фильтрат концентрировали, получая этил-1-аминоимидазол-2-карбоксилат (3 г, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,10 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,33 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,36-1,33 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 156,0 [M+H]⁺.

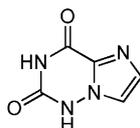
Стадия 2: этил-1-[бис(этоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат



К раствору этил-1-аминоимидазол-2-карбоксилата (5,3 г, 17,08 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (80 мл) и H₂O (80 мл) добавляли Na₂CO₃ (12,67 г, 119,56 ммоль, 7 экв.) и этилхлорформиат (8,47 г, 78,05 ммоль, 7,43 мл, 4,57 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. К смеси добавляли H₂O (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,6), получая этил-1-[бис(этоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилат (2,69 г, 6,29 ммоль, выход 36,8%, чистота 70%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,30 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,44-4,33 (m, 4H), 4,19-4,08 (m, 2H), 1,39 (td, J=7,3, 16,3 Гц, 6H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 300,1 [M+H]⁺.

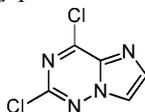
Стадия 3: 1H-имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-дион



Раствор этил-1-[бис(этоксикарбонил)амино]имидазол-2-карбоксилата (2,1 г, 4,91 ммоль, 1 экв.) и NH₃H₂O (97,50 г, 778,99 ммоль, 107,14 мл, 158,59 экв.) в i-PrOH (20 мл) перемешивали в плотно закрытой трубке при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, к остатку добавляли ПЭ/MeOH (10/1, 50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После фильтрации промывали ПЭ/MeOH (10/1, 15 мл), остаток на фильтре сушили под вакуумом. Неочищенный продукт (1 г) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 10/1 до 1/2, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,3), получая 1H-имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-дион (0,9 г, выход 96,4%, чистота 80,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,02 (ушир. s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (ушир. s, 1H), 7,07 (s, 1H).

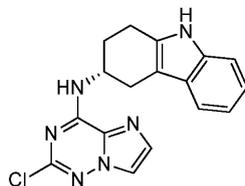
Стадия 4: 2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин



Смесь 1H-имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диона (500 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.), N,N-диэтилэтанамина гидрохлорида (723,95 мг, 5,26 ммоль, 2 экв.) и POCl₃ (87,18 г, 568,57 ммоль, 52,84 мл, 216,21 экв.) перемешивали в плотно закрытой трубке при 120°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали и к остатку добавляли ДХМ (30 мл). Смесь вливали в ледяную воду (50 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин (400 мг, 1,27 ммоль, выход 48,3%, чистота 60%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 189,2, 191,1 [M+H]⁺.

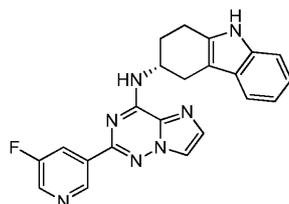
Стадия 5: (3R)-N-(2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин



Смесь 2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (400 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.), DIEA (492,34 мг, 3,81 ммоль, 663,53 мкл, 3 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (236,51 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 5/1 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,4), получая (3R)-N-(2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (220 мг, 636,38 мкмоль, выход 50,1%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,83 (ушир. s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 3,27 (dd, J=4,9, 15,7 Гц, 1H), 2,98-2,80 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 339,1 [M+H]⁺.

Стадия 6: (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-256)

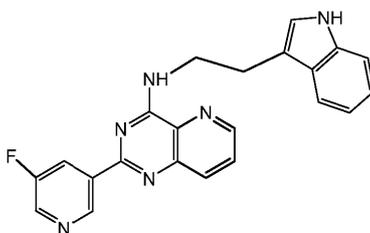


Смесь (3R)-N-(2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (100 мг, 289,26 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (81,52 мг, 578,52 мкмоль, 2 экв.), Cs₂CO₃ (282,74 мг, 867,78 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (21,17 мг, 28,93 мкмоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,3), получая (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (60,97 мг, 152,65 мкмоль, выход 52,8%, чистота 100%, [α]^{26,9}_D = + 9,272 (MeOH, c = 0,101 г /100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,30 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,42 (td, J=2,1, 9,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 3,26 (ушир. s, 1H), 2,97 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,90 (dd, J=7,2, 15,3 Гц, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9 [M+H]⁺.

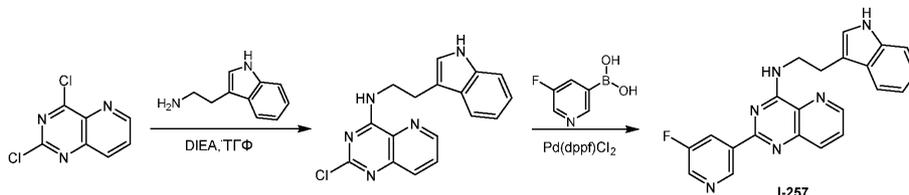
Пример 195.

Синтез I-257

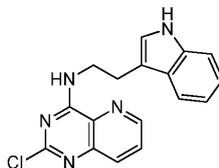


I-257

Схема синтеза:



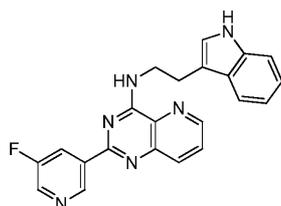
Стадия 1: 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин



К раствору 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (100 мг, 499,94 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли DIEA (193,84 мг, 1,50 ммоль, 261,24 мкл, 3 экв.) и 2-(1H-индол-3-ил)этанамин (88,11 мг, 549,93 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2), получая 2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (90 мг, 271,57 мкмоль, выход 54,3%, чистота 97,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,61 (dd, J=1,3, 4,3 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=4,3, 8,4 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,24 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,03 (q, J=6,7 Гц, 2H), 3,22 (t, J=6,8 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 324,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (I-257)

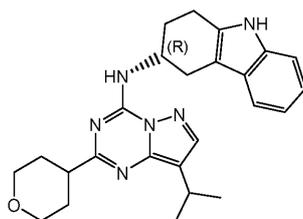


2-хлор-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 150,87 мкмоль, 1 экв.), (5-фтор-3-пиридил)бороновую кислоту (25,51 мг, 181,05 мкмоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (11,04 мг, 15,09 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (147,47 мг, 452,62 мкмоль, 3 экв.) помещали в трубку с микроволновым излучением в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (1 мл). Герметизированную трубку нагревали при 110°C в течение 0,5 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 45%-75%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (24,02 мг, 51,42 мкмоль, выход 34,1%, чистота 97,9%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,03 (s, 1H), 9,01 (dd, J=1,3, 4,3 Гц, 1H), 8,82 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=1,5, 8,6 Гц, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 8,01 (dd, J=4,3, 8,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,85-6,71 (m, 1H), 4,26 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,26 (t, J=6,6 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 385,2 [M+H]⁺.

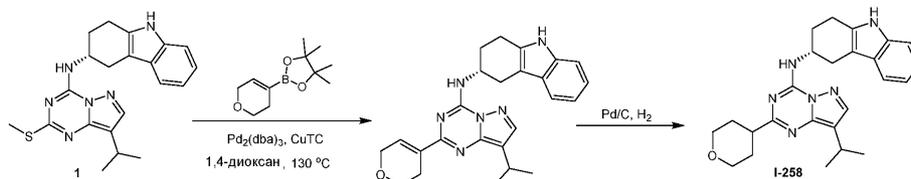
Пример 196.

Синтез I-258

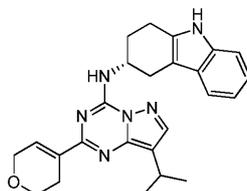


I-258

Схема синтеза:



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

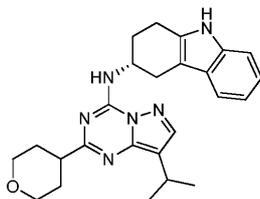


К перемешиваемому раствору (3R)-N-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амина (300 мг, 703,15 мкмоль, 1 экв.) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (443,15 мг, 2,11 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали и продували посредством N₂ затем добавляли тиофен-2-карбонилксимедь (268,17 мг, 1,41 ммоль, 2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (64,39 мг, 70,31 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,55), получая (3R)-N-[2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (60 мг, 127,97 мкмоль, выход 18,2%, чистота 91,4%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,03 (t, J=7,1 Гц, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,34 (d, J=2,7 Гц, 2H), 3,89 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,00-

2,91 (m, 2H), 2,86 (dd, $J=8,9, 15,0$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J=1,7$ Гц, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,35 (d, $J=7,1$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 429,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (3R)-N-(8-изопропил-2-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-258)



К перемешиваемому раствору (3R)-N-[2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (55 мг, 117,31 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10% масс). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч в атмосфере H_2 атмосфера (15 psi). Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия с HCl; колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 55%-85%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая (3R)-N-(8-изопропил-2-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (16,60 мг, 36,74 мкмоль, выход 31,3%, чистота 95,3%, $[\alpha]^{25,0}_D = +9,739$ (MeOH, $c = 0,098$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,05 (dd, $J=2,0, 11,5$ Гц, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,10-2,88 (m, 4H), 2,39-2,20 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,35 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 431,3 $[M+H]^+$.

Пример 197.

Синтез I-259a, I-259b и I-259c

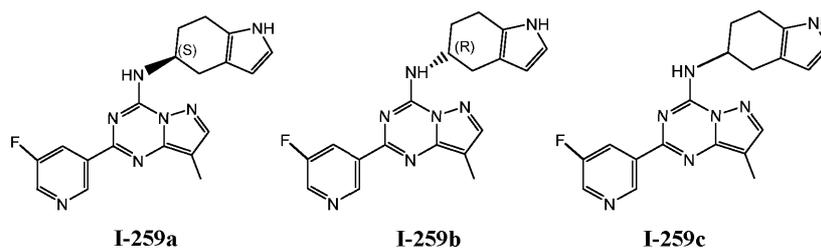
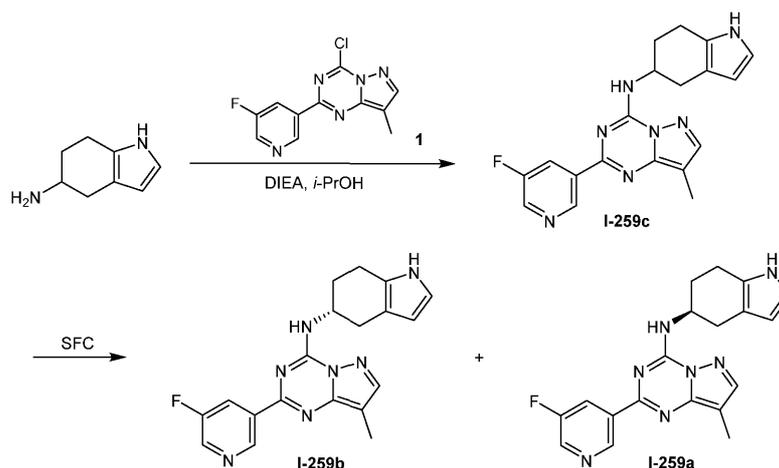
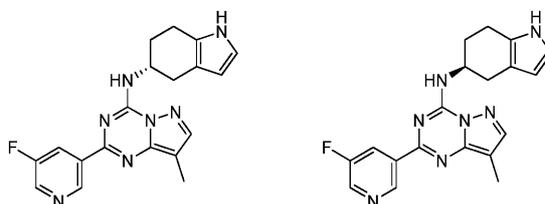


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-N-[(5R)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-259b) и 2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-N-[(5S)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-ил]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (I-259a)



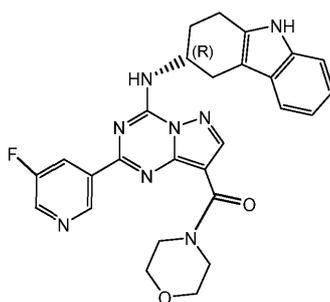
Смесь 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-метил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (100 мг, 379,28 мкмоль, 1 экв.), 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-5-амин (56,82 мг, 417,21 мкмоль, 1,1 экв.) и DIEA (147,06 мг, 1,14 ммоль, 198,19 мкл, 3 экв.) в i-PrOH (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtOAc = 1/1, R_f = 0,60), получая неочищенный продукт, который отделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O/PA]; В%: 40%-40%), получая пик 1 и пик 2. Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, получая энантиомер (20,50 мг, 56,41 мкмоль, выход 14,9%, чистота 100,0%, SFC: Rt = 1,488, ee = 100%, [α]^{26,1}_D = - 32,731 (CHCl₃, c = 0,108 г /100 мл)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,51 (s, 1H), 8,56 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,72 (t, J=2,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,05 (t, J=2,4 Гц, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 3,17 (dd, J=4,8, 15,2 Гц, 1H), 2,88-2,71 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (dq, J=2,4, 6,0 Гц, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 364,2 [M+H]⁺. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, получая другой энантиомер (19,32 мг, 53,17 мкмоль, выход 14,0%, чистота 100,0%, SFC: Rt = 1,691, ee = 100%, [α]^{26,0}_D = + 10,595 (CHCl₃, c = 0,102 г /100 мл)) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,51 (ушир. s, 1H), 8,56 (ушир. s, 1H), 8,46 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 3,16 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 364,2 [M+H]⁺.

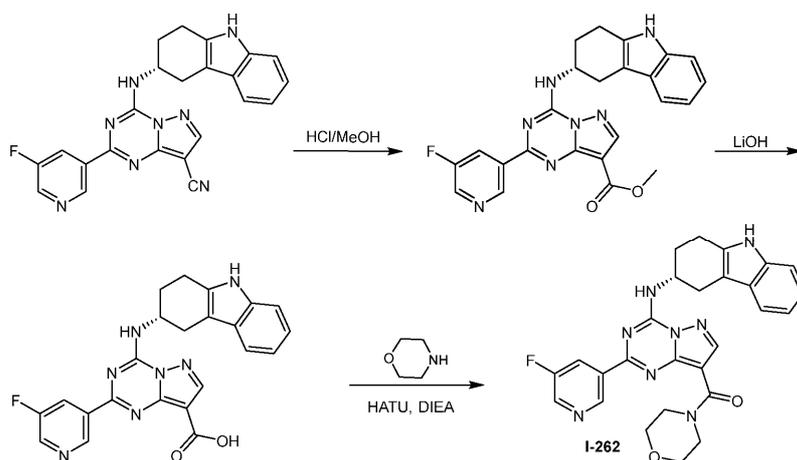
Пример 198.

Синтез I-262

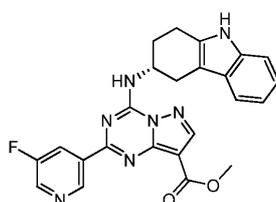


I-262

Схема синтеза:



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

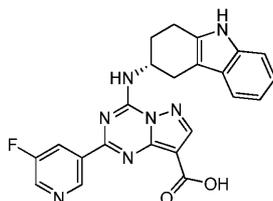


Раствор 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-

a][1,3,5]триазин-8-карбонитрила (200 мг, 335,51 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч в плотно закрытой трубке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который гасили путем добавления воды (50 мл), доводили pH до 9 посредством водного NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/2, R_f = 0,53), получая метил-2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-карбоксилат (50 мг, 96,84 мкмоль, выход 28,8%, чистота 88,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,57 (ушир. s, 1H), 8,67-8,48 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,39 (dd, J=4,8, 15,3 Гц, 1H), 3,09-2,97 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 458,2 [M+H]⁺.

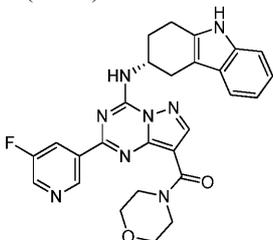
Стадия 2: 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-карбоновая кислота



К раствору метил-2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-карбоксилата (140 мг, 306,04 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH (73,29 мг, 3,06 ммоль, 10 экв.) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Раствор доводили pH до 6 посредством 2 н. водного раствора HCl, концентрировали, получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-карбоновую кислоту (120 мг, 187,00 мкмоль, выход 61,1%, чистота 69,1%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,69 (s, 1H), 9,21 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,08-6,89 (m, 2H), 4,93 (d, J=4,2 Гц, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,19-2,88 (m, 3H), 2,53-2,08 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 444,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: [2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил]морфолино-метанон (I-262)



К раствору 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-карбоновой кислоты (50 мг, 77,91 мкмоль, 1 экв.), морфолина (20,36 мг, 233,74 мкмоль, 20,57 мкл, 3 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NATU (35,55 мг, 93,50 мкмоль, 1,2 экв.) и ТЭА (23,65 мг, 233,74 мкмоль, 32,53 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: DuraShell 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 32%-62%, 7 мин) с последующей лиофилизацией, получая [2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[3R]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-ил]морфолино-метанон (15,18 мг, 25,93 мкмоль, выход 33,2%, чистота 100%, 2HCl, [α]^{24,3}_D = +20,863 (MeOH, c = 0,059 г /100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,90 (dd, J=1,5, 9,0 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,0 Гц, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 3,81 (s, 8H), 3,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,17-2,91 (m, 3H), 2,46-2,23 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 513,3 [M+H]⁺.

Пример 199.

Синтез I-263a, I-263b и I-263c

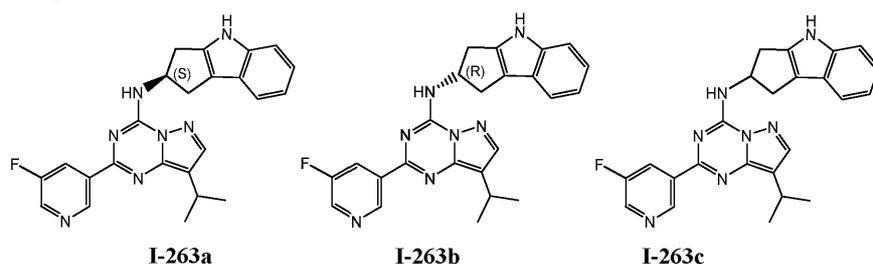
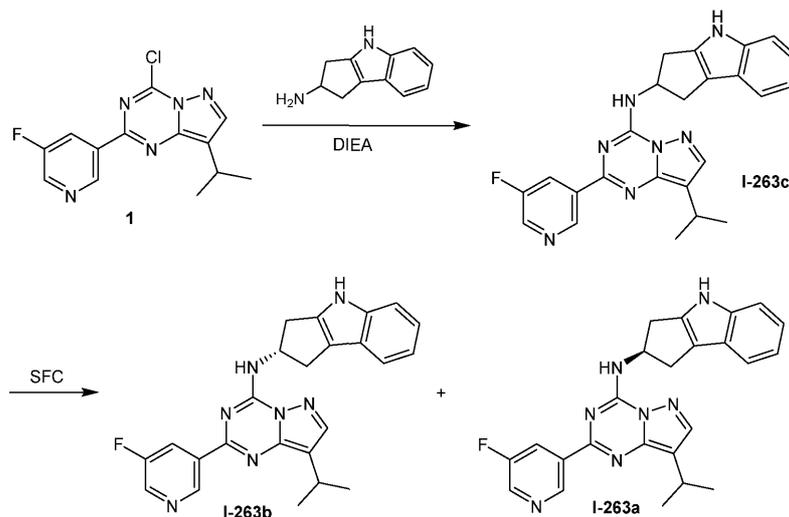
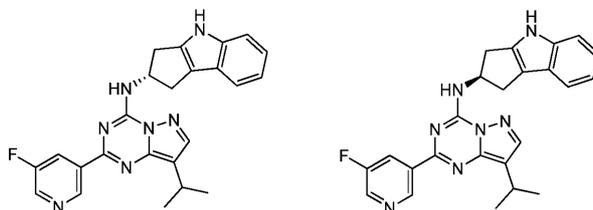


Схема синтеза:



Стадия 1: (2S)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[б]индол-2-амин (I-263a) и (2R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[б]индол-2-амин (I-263b)



К раствору 4-хлор-2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (120 мг, 391,62 мкмоль, 1 экв.) и 1,2,3,4-тетрагидроциклопента[б]индол-2-амина (67,45 мг, 391,62 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли DIEA (404,91 мг, 3,13 ммоль, 545,71 мкл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч и концентрировали, получая N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-изопропил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[б]индол-2-амин (120 мг, 274,65 мкмоль, выход 70,1%, чистота 97,8%), который отделяли посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; B%: 40%-40%), получая пик 1 и пик 2. Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 68%-98%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая энантиомер (31,51 мг, 62,97 мкмоль, выход 16,1%, чистота 100,0%, 2HCl, SFC: Rt = 5,092, ee = 99,41%, [α]^{24,5}_D = + 37,706 (MeOH, c = 0,093 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,94 (s, 1H), 9,43-9,40 (m, 2H), 8,71 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,24-3,19 (m, 2H), 3,03 (dd, J=6,6, 13,9 Гц, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 428,2 [M+H]⁺.

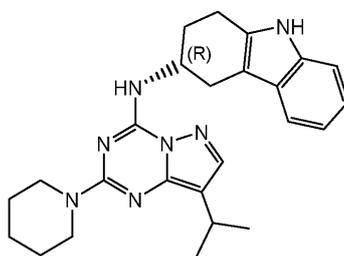
Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 68%-98%, 8 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая другой энантиомер (24,54 мг, 49,04 мкмоль, выход 12,5%, чистота 100,0%, 2HCl, SFC: Rt = 6,749, ee = 99,76%, [α]^{24,6}_D = - 41,018 (MeOH, c = 0,087 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,93 (s, 1H), 9,43-9,40 (m, 2H), 8,71 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,45-8,41

(m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, J=7,0, 15,1 Гц, 2H), 5,67-5,60 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, J=7,2, 14,1 Гц, 2H), 3,04-2,99 (dd, J=6,4, 13,9 Гц, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 428,2 [M+H]⁺.

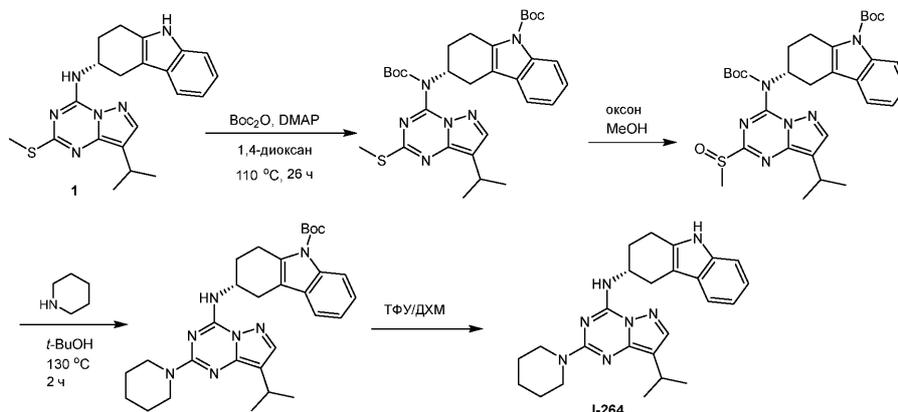
Пример 200.

Синтез I-264

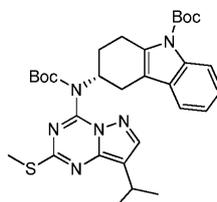


I-264

Схема синтеза:



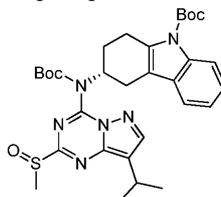
Стадия 1: трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



К раствору (3R)-N-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (300 мг, 726,08 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли DMAP (266,12 мг, 2,18 ммоль, 3 экв.) и Boc₂O (950,78 мг, 4,36 ммоль, 1,00 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 ч. К смеси добавляли Boc₂O (950,78 мг, 4,36 ммоль, 1,00 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение ещё 16 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,7), получая трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (420 мг, 637,71 мкмоль, выход 87,8%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,10-8,04 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,33 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 4,76-4,74 (m, 1H), 3,33-2,97 (m, 5H), 2,59-2,51 (m, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,24-2,26 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 593,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-метилсульфинил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат

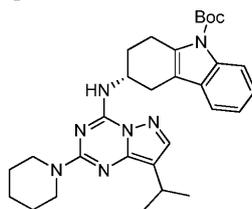


К раствору трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (400 мг, 607,34 мкмоль, 1 экв.)

в MeOH (20 мл) добавляли оксон (373,37 мг, 607,34 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. После этого смесь фильтровали, к отфильтрованной смеси добавляли EtOAc (80 мл) и гасили добавлением насыщенного раствора Na₂SO₃ (50 мл). Водный слой подвергали экстракции EtOAc (30 мл×3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 10/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,2), получая трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-метилсульфинил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (250 мг, 403,70 мкмоль, выход 66,5%, чистота 98,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 4,85-4,83 (m, 1H), 3,40 (td, J=6,8, 13,8 Гц, 1H), 3,34-3,01 (m, 4H), 2,94 (d, J=2,7 Гц, 3H), 2,43 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,45-1,29 (m, 15H); ЭР-ЖХМС m/z 631,3 [M+Na]⁺.

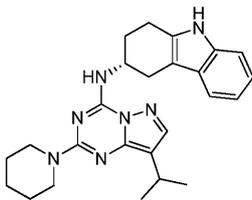
Стадия 3: трет-бутил (3R)-3-[[8-изопропил-2-(1-пиперидил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат



Раствор трет-бутил (3R)-3-[трет-бутоксикарбонил-(8-изопропил-2-метилсульфинил-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил)амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилата (100 мг, 161,48 мкмоль, 1 экв.) и пиперидина (172,44 мг, 2,03 ммоль, 0,2 мл, 12,54 экв.) в t-BuOH (1 мл) облучали и перемешивали при 120°C в течение 2 ч при обработке микроволновым излучением. Смесь концентрировали, получая трет-бутил (3R)-3-[[8-изопропил-2-(1-пиперидил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (80 мг, 137,44 мкмоль, выход 85,1%, чистота 91,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,27 (ушир. s, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,60-4,59 (m, 1H), 3,79 (d, J=4,6 Гц, 4H), 3,35 (d, J=5,1 Гц, 3H), 3,27-3,14 (m, 3H), 3,02 (td, J=6,8, 13,8 Гц, 1H), 2,72 (dd, J=7,7, 14,6 Гц, 1H), 2,25 (ушир. s, 1H), 2,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 1,54-1,39 (m, 12H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 530,4 [M+H]⁺.

Стадия 4: (3R)-N-[8-изопропил-2-(1-пиперидил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-264)



Раствор трет-бутил (3R)-3-[[8-изопропил-2-(1-пиперидил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-карбоксилат (80 мг, 137,44 мкмоль, 1 экв.) и ТФУ (1,12 г, 9,83 ммоль, 728,00 мкл, 71,54 экв.) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela ASB 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 50%-80%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая (3R)-N-[8-изопропил-2-(1-пиперидил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (34,59 мг, 71,55 мкмоль, выход 52,1%, чистота 96,4%, HCl; Оптическое вращение: [α]_D^{22,2} = + 82,409, (MeOH, c = 0,096 г / 100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 3,87 (ушир. s, 4H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,97 (ушир. s, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,37-2,15 (m, 2H), 1,74 (ушир. s, 6H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 430,3 [M+H]⁺.

Пример 201.
Синтез I-265

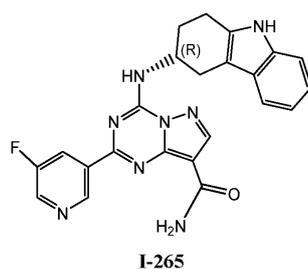
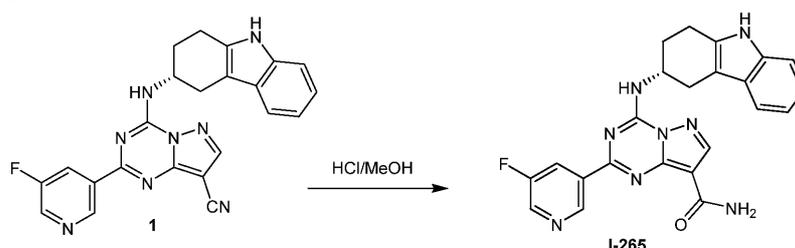
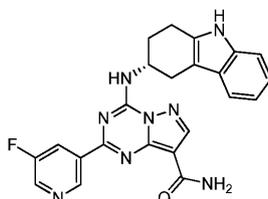


Схема синтеза:



Стадия 1: 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрил (I-265)



Раствор 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрил (170 мг, 396,53 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М в MeOH, 30 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который гасили добавлением насыщенного водного NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток.

Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,11), получая 2-(5-фтор-3-пиридил)-4-[[[(3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбоксамид (60 мг, 135,61 мкмоль, выход 34,2%, чистота 100%, [α]_D^{23,7} = +21,368 (MeOH, c = 0,088 г/100 мл)) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 9,56-9,41 (m, 2H), 8,78-8,67 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,23-2,77 (m, 4H), 2,22 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 443,1 [M+H]⁺.

Пример 202.
Синтез I-267

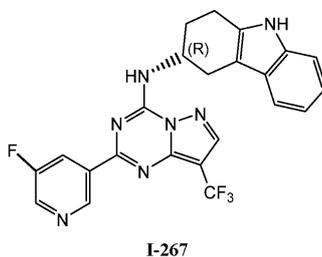
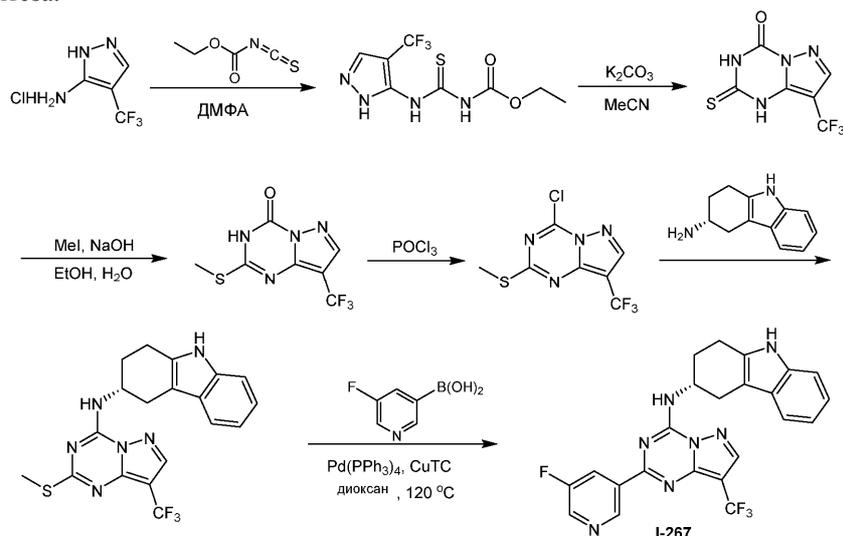
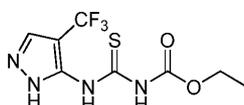


Схема синтеза:



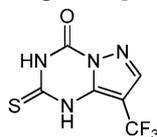
Стадия 1: этил N-[[4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]карбамотиоил]карбамат



Раствор 4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амин; гидрохлорида (1 г, 4,46 ммоль, 1 экв., HCl) и этил-N-(тиоксометил)карбамата (585,47 мг, 4,46 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) и ДМФА (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток этил-N-[[4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]карбамотиоил]карбамата (1,1 г, 3,90 ммоль, выход 87,3%, чистота неочищенного вещества) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 11,52 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,21 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,25 (t, J=7,0 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 283,0 [M+H] $^+$.

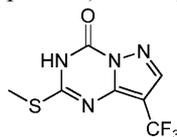
Стадия 2: 2-тиоксо-8-(трифторметил)-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он



К раствору этил N-[[4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]карбамотиоил]карбамата (1,1 г, 3,90 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,62 г, 11,69 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили посредством AcOH раствор (6 мл), разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток разбавляли EtOAc/ПЭ (2 мл/10 мл), фильтровали и собирали твердое вещество, получая 2-тиоксо-8-(трифторметил)-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он (900 мг, 3,33 ммоль, выход 85,4%, чистота 87,3%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,65 (ушир. s, 1H), 8,16 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 237,0 [M+H] $^+$.

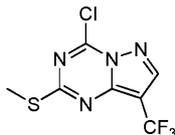
Стадия 3: 2-Метилсульфанил-8-(трифторметил)-3H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он



К раствору 2-тиоксо-8-(трифторметил)-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-она (900 мг, 3,33 ммоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл) добавляли раствор NaOH (266,12 мг, 6,65 ммоль, 2 экв.) в H_2O (6 мл) и затем по каплям добавляли MeI (472,20 мг, 3,33 ммоль, 207,11 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH, образовалось твердое вещество, фильтровали и собирали твердое вещество, получая 2-метилсульфанил-8-(трифторметил)-3H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он (800 мг, 3,00 ммоль, выход 90,2%, чистота 93,8%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,16 (s, 1H), 2,64 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 251,1 [M+H] $^+$.

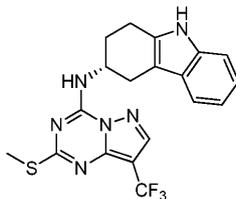
Стадия 4: 4-хлор-2-метилсульфанил-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин



Раствор 2-метилсульфанил-8-(трифторметил)-3Н-пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-она (200 мг, 749,80 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (290,72 мг, 2,25 ммоль, 391,80 мкл, 3,0 экв.) в POCl_3 (34,43 г, 224,55 ммоль, 20,87 мл, 299,47 экв.) перемешивали при 130°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 4-хлор-2-метилсульфанил-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (200 мг, 744,47 мкмоль, выход 99,3%, чистота неочищенного вещества) в виде масла черно-коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,29 (s, 1H), 2,66-2,64 (m, 3H).

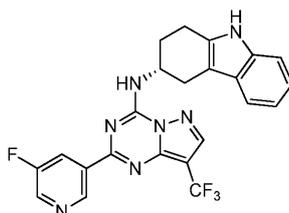
Стадия 5: (3R)-N-[2-Метилсульфанил-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин



К раствору 4-хлор-2-метилсульфанил-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (200 мг, 744,47 мкмоль, 1 экв.) и (3R)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амина (166,39 мг, 893,37 мкмоль, 1,2 экв.) в ACN (10 мл) добавляли DIEA (962,18 мг, 7,44 ммоль, 1,30 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,32), получая указанный продукт (3R)-N-[2-метилсульфанил-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин (150 мг, 353,10 мкмоль, выход 47,4%, чистота 98,5%) в виде масла коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,84 (ушир. s, 1H), 7,47 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24-7,08 (m, 2H), 6,65 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,31 (dd, $J=5,4, 15,4$ Гц, 1H), 3,03-2,84 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

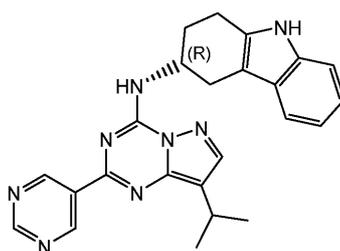
Стадия 6: (3R)-N-(5-фтор-3-пиридил)-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин (I-267)



К раствору (3R)-N-[2-метилсульфанил-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амина (100 мг, 235,40 мкмоль, 1 экв.) и (5-фтор-3-пиридил)бороновой кислоты (99,51 мг, 706,20 мкмоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27,20 мг, 23,54 мкмоль, 0,1 экв.) и тиофен-2-карбонилхлорид (89,78 мг, 470,80 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь продували посредством N_2 в течение 1 мин и перемешивали при 120°C в течение 5 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,38) и препаративная ВЭЖХ (колонок: DuraShell 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин) с последующей лиофилизацией, получая указанный продукт (3R)-N-[2-(5-фтор-3-пиридил)-8-(трифторметил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-ил]-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-3-амин (36,04 мг, 66,30 мкмоль, выход 28,2%, чистота 99,4%, 2HCl, Оптическое вращение: $[\alpha]^{24,3}_D = +51,474$, (MeOH, $c=0,048$ г /100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета.

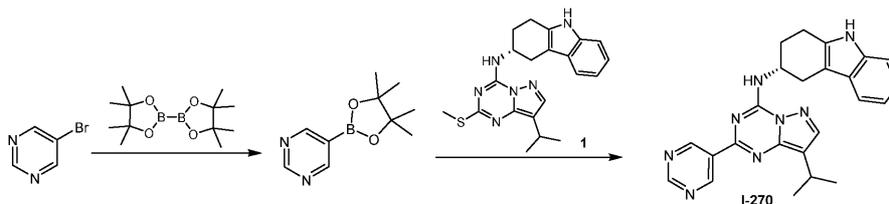
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,48 (ушир. s, 1H), 8,71 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,36 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 4,91 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 468,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 203.
Синтез I-270

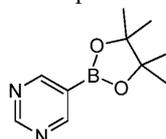


I-270

Схема синтеза:



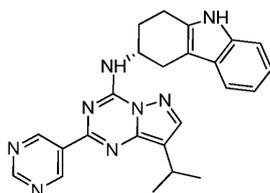
Стадия 1: 5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин



Смесь 5-бромпиримидина (1 г, 6,29 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетрамethyl-2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,76 г, 6,93 ммоль, 1,10 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (513,66 мг, 628,99 ммоль, 0,1 экв.), KOAc (1,85 г, 18,87 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) и ДМФА (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,23), получая 5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (1,5 г, 5,82 ммоль, выход 92,6%, чистота 80%) в виде масла красного цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,25 (s, 1H), 9,00 (ушир. s, 2H), 1,33 (s, 12H).

Стадия 2: (3R)-N-(8-изопропил-2-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (I-270)



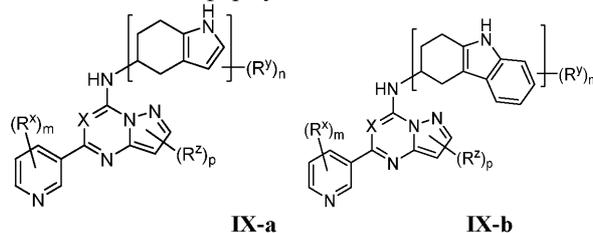
Смесь (3R)-N-(8-изопропил-2-метилсульфанил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (150 мг, 351,57 мкмоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (271,66 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.), Pd₂(dba)₃ (32,19 мг, 35,16 мкмоль, 0,1 экв.) и медь (I) тиофен-2-карбонилокси (134,08 мг, 703,15 мкмоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали, получая неочищенный материал, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25), получая твердое вещество серого цвета, которое суспендировали посредством MeCN/H₂O/ДМФА (3/1/0,5, 10 мл). После фильтрации остаток на фильтре промывали MeCN (10 мл×3) и сушили под вакуумом, получая (3R)-N-(8-изопропил-2-пиримидин-5-ил-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-3-амин (42,34 мг, 99,74 мкмоль, выход 28,4%, чистота 100%, [α]^{24,5}_D = +83,175 (ДМСО, c = 0,102 г / 100 мл)) в виде твердого вещества серого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ ppm 10,75 (s, 1H), 9,57 (s, 2H), 9,26 (s, 1H), 9,01 (ушир. s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 [M+H]⁺.

Несмотря на то, что авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых использованы соединения и способы согласно настоящему изобретению. Следовательно, очевидно, что объем настоящего изобретения определяется приложенной формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые приведены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из одной из формул IX-a и IX-b:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или CH;

каждый из R^x , R^y и R^z независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R или -SO₂R, или

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

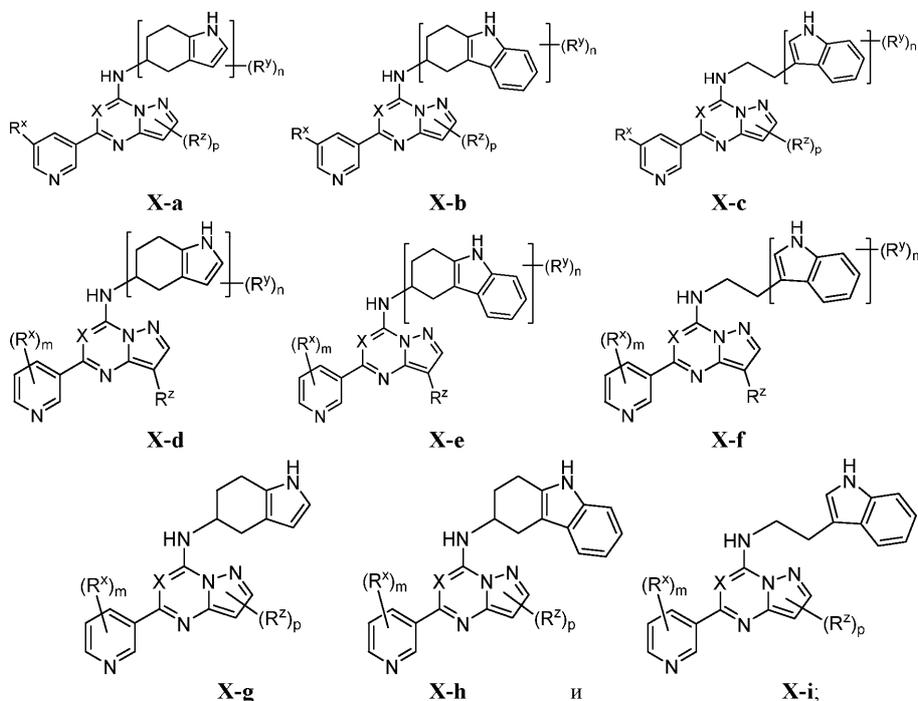
два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием =O или =S;

каждый R независимо представляет собой водород, дейтерий или замещенную или незамещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца; 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или два R при одном и том же атоме азота объединены с промежуточными атомами между ними с образованием 4-7-членного насыщенного, частично ненасыщенного или ароматического кольца, содержащего 1-2 гетероатома в дополнение к указанному атому азота, независимо выбранных из кислорода, азота или серы;

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

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

2. Соединение, выбранное из одной из формул X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, X-f, X-g, X-h и X-i:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или CH;

каждый из R^x , R^y и R^z независимо выбран из R, галогена, циано, нитро, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)OR, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R или -SO₂R, или

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

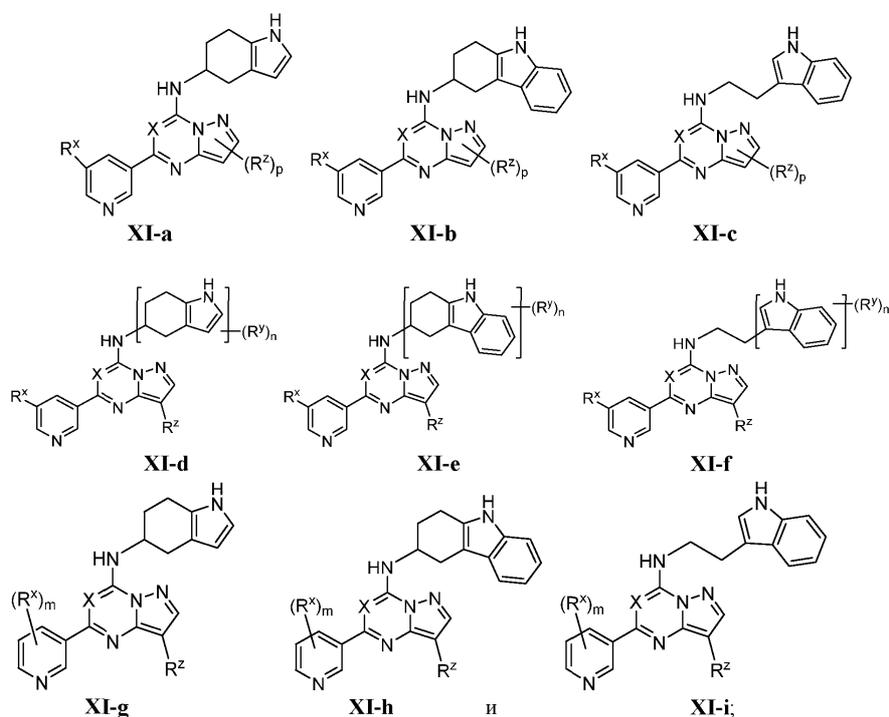
два R^y при одном и том же атоме углерода объединены с образованием $=O$ или $=S$;

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

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

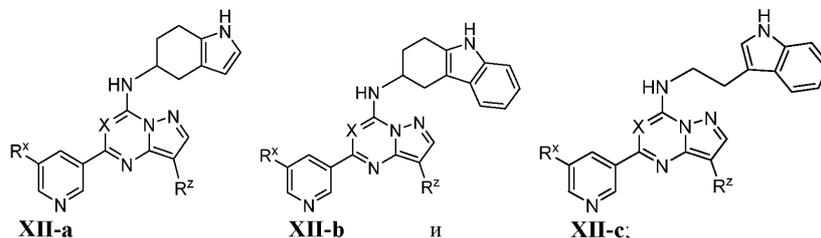
каждый m и n независимо равен 1, 2, 3, 4 или 5.

3. Соединение по п.2, где указанное соединение выбрано из одной из формул XI-a, XI-b, XI-c, XI-d, XI-e, XI-f, XI-g, XI-h и XI-i:



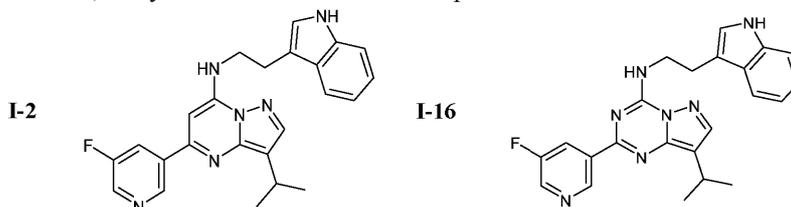
или его фармацевтически приемлемая соль.

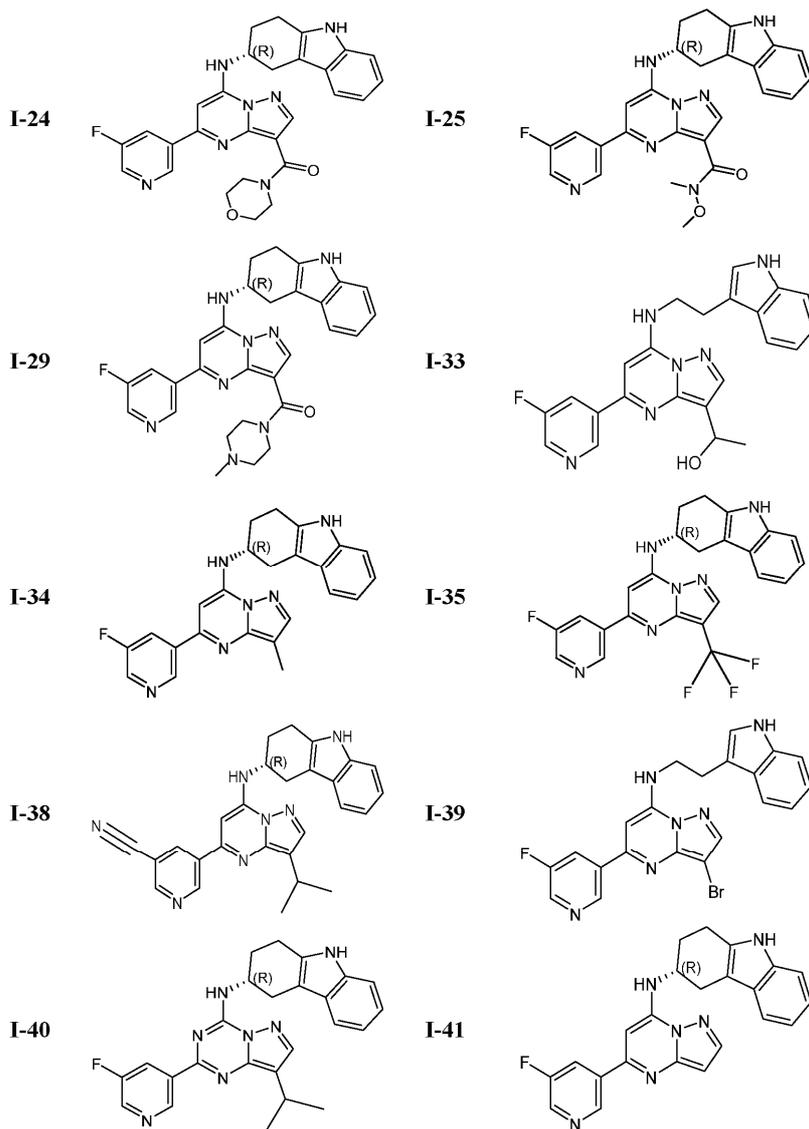
4. Соединение по п.2, где указанное соединение выбрано из одной из формул XII-a, XII-b и XII-c:

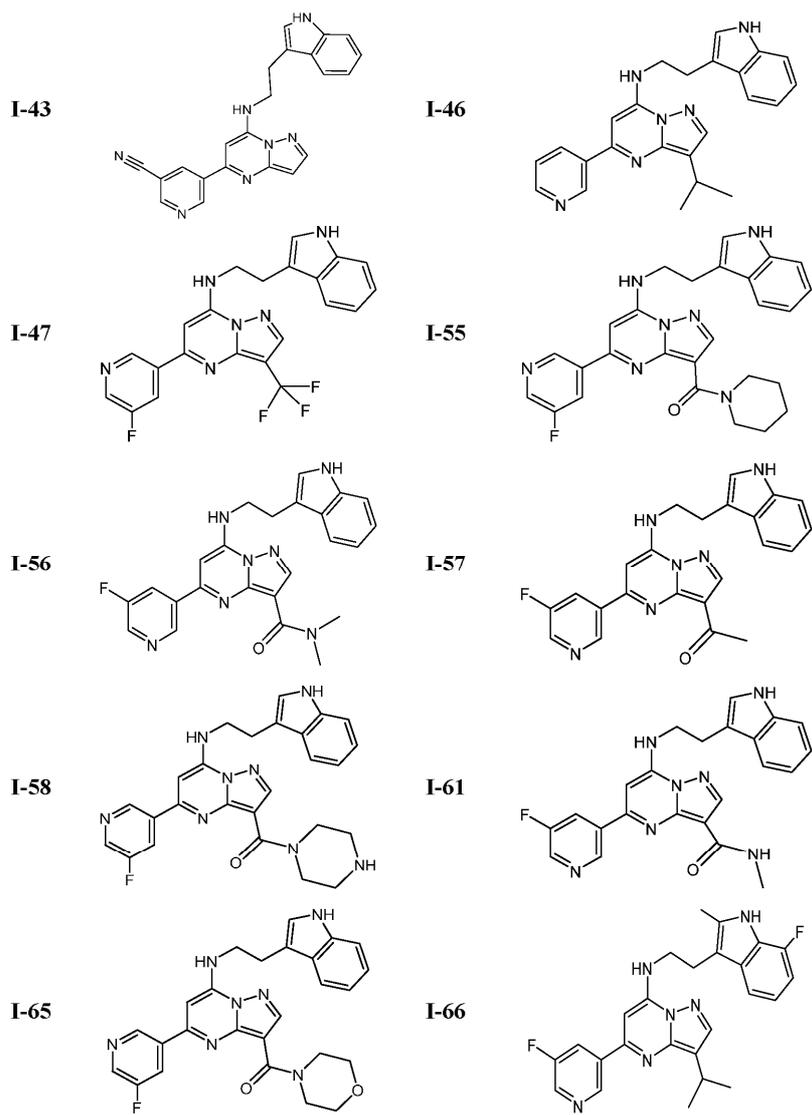


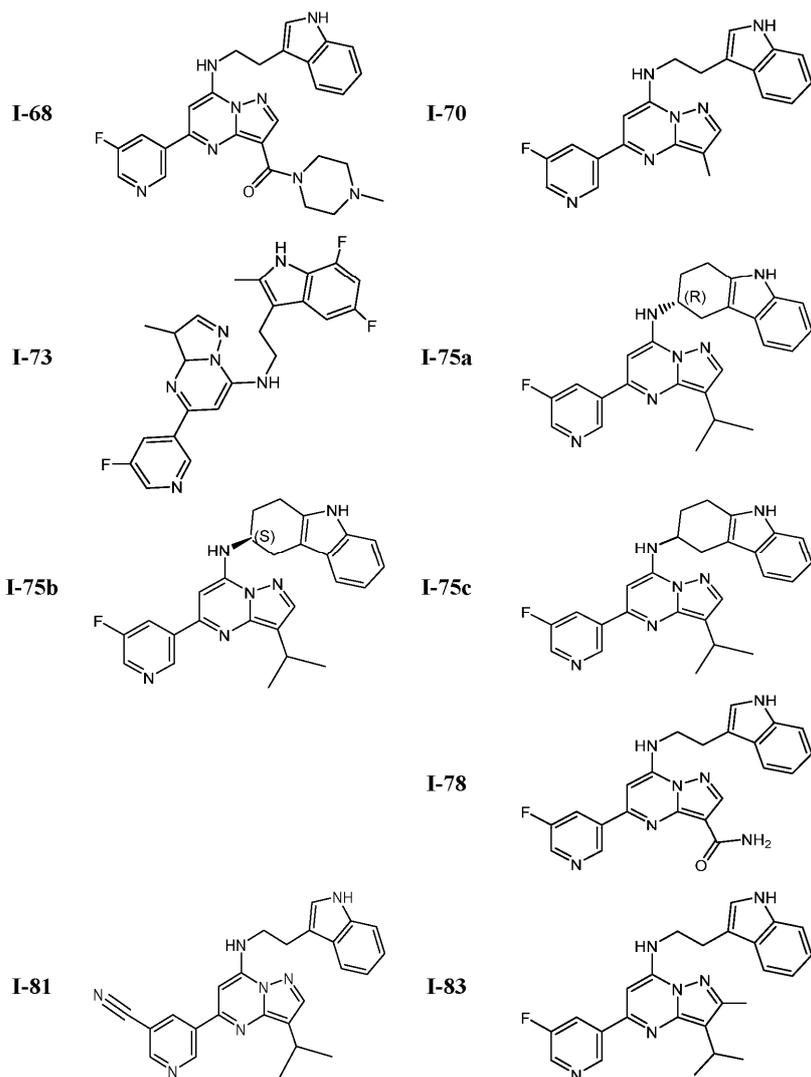
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.2, где указанное соединение выбрано из:

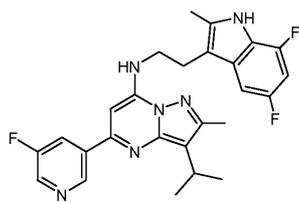




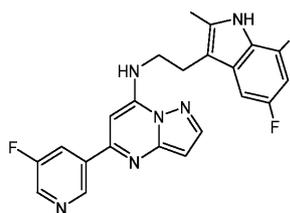




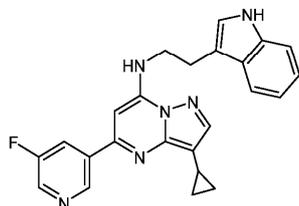
I-84



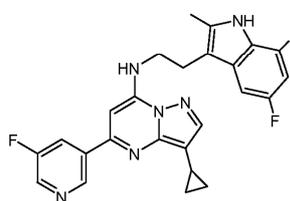
I-85



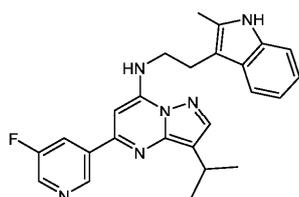
I-86



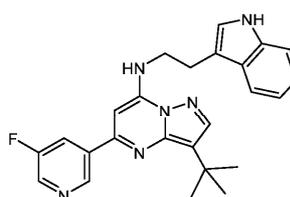
I-87



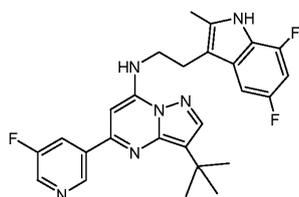
I-89



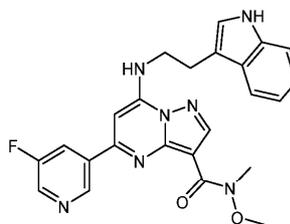
I-90



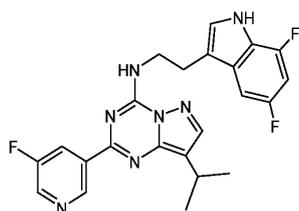
I-91

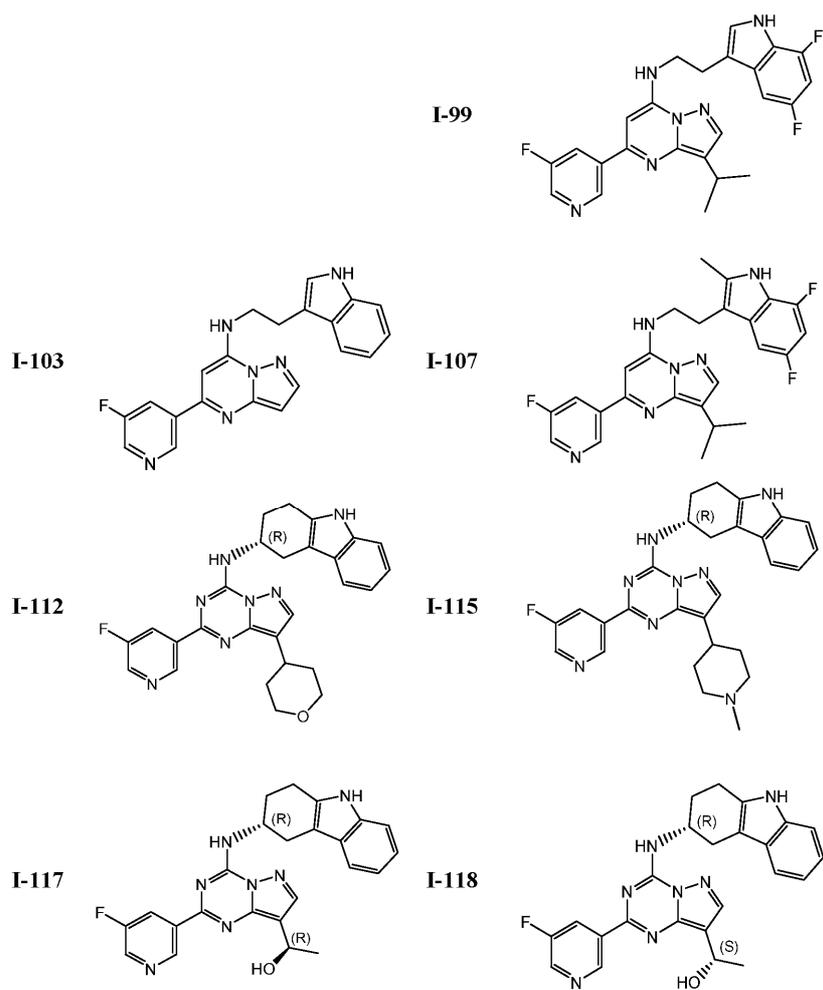


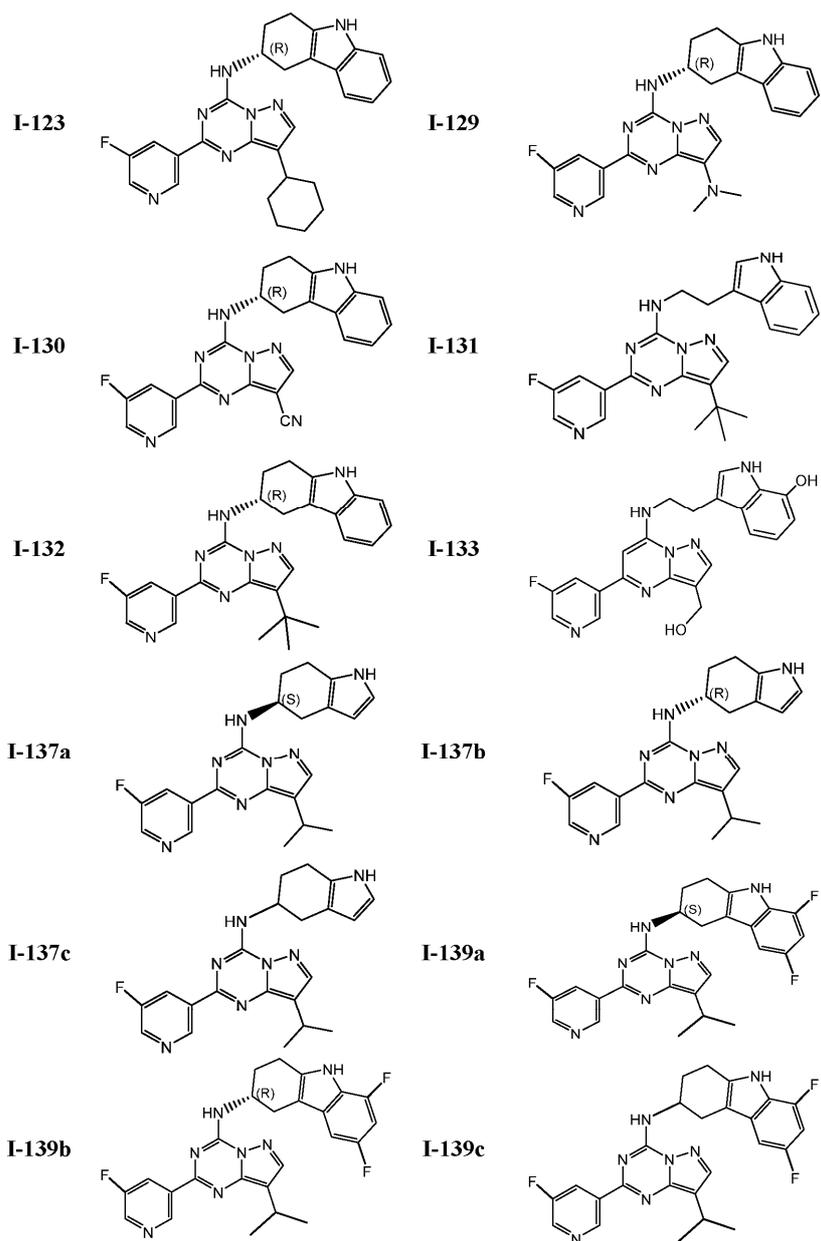
I-92

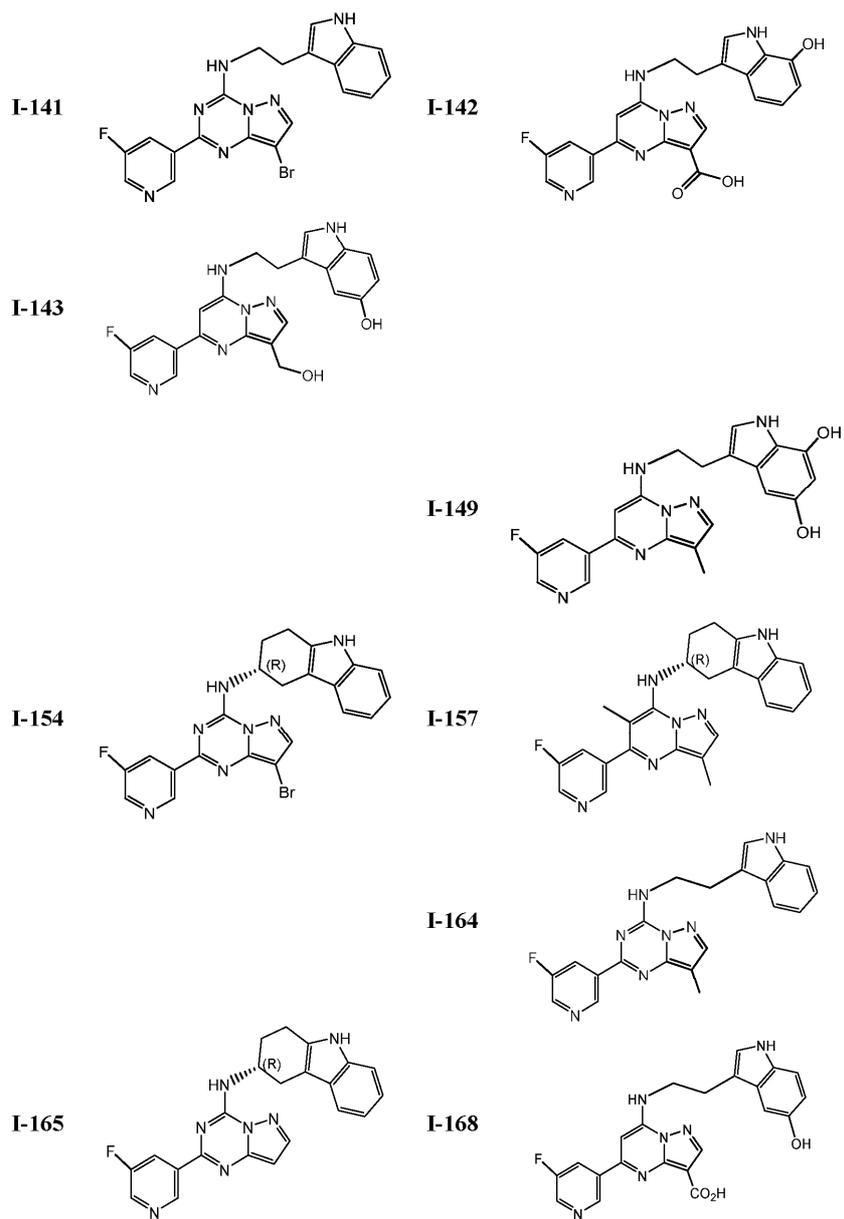


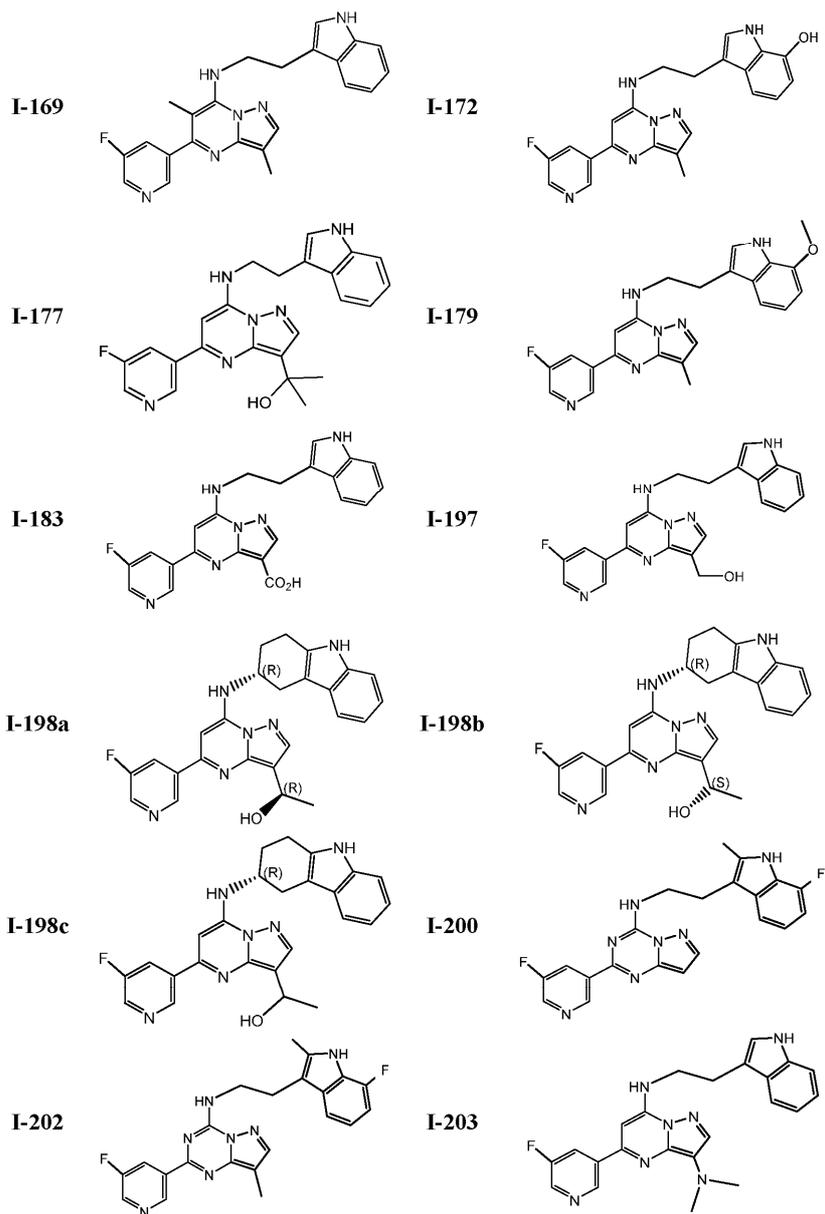
I-96

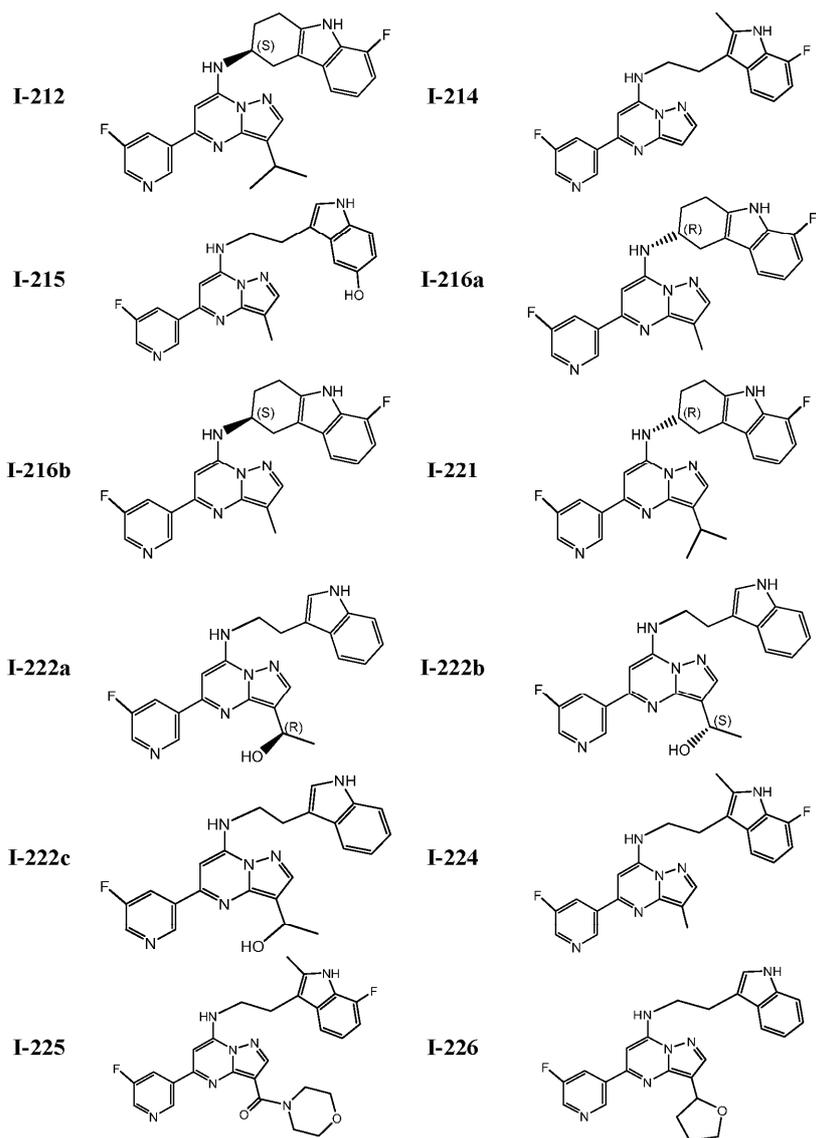




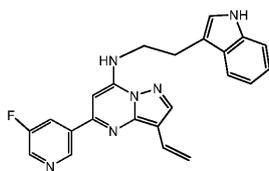




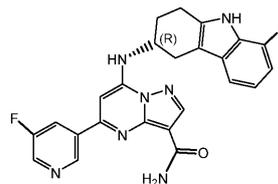




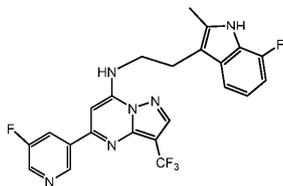
I-230



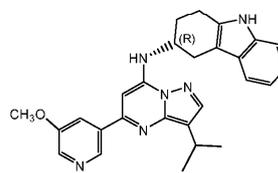
I-231



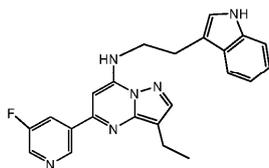
I-235



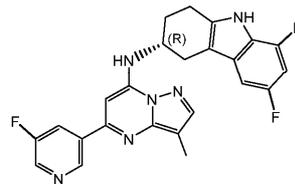
I-236



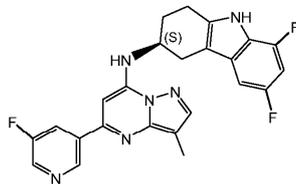
I-237



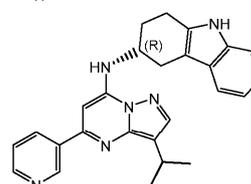
I-243a



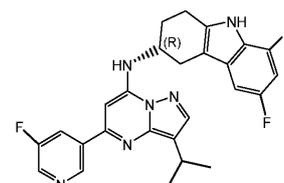
I-243b



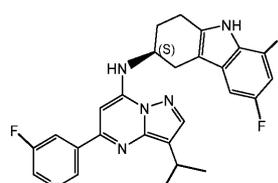
I-245



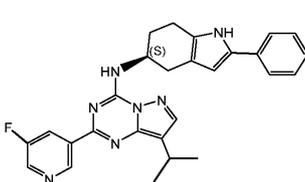
I-247a



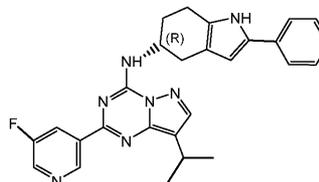
I-247b



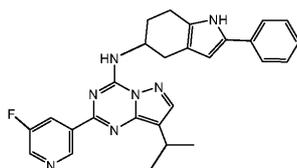
I-249a



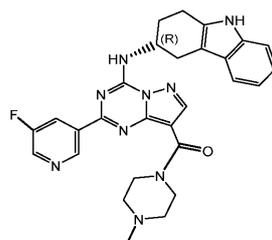
I-249b



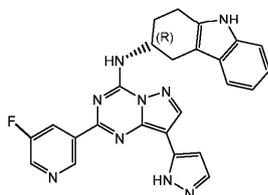
I-249c



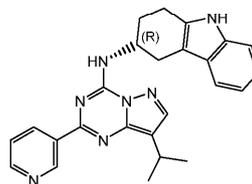
I-251



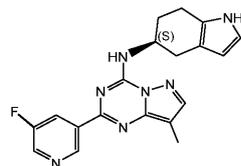
I-253



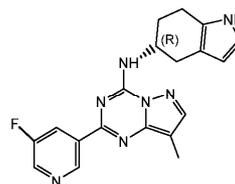
I-255



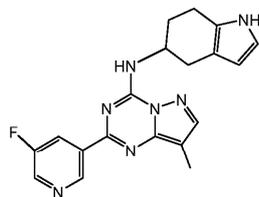
I-259a



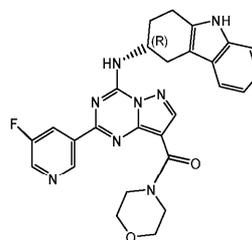
I-259b



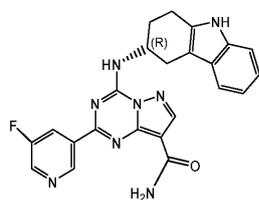
I-259c



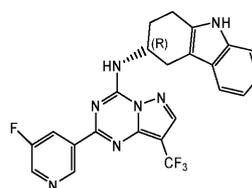
I-262

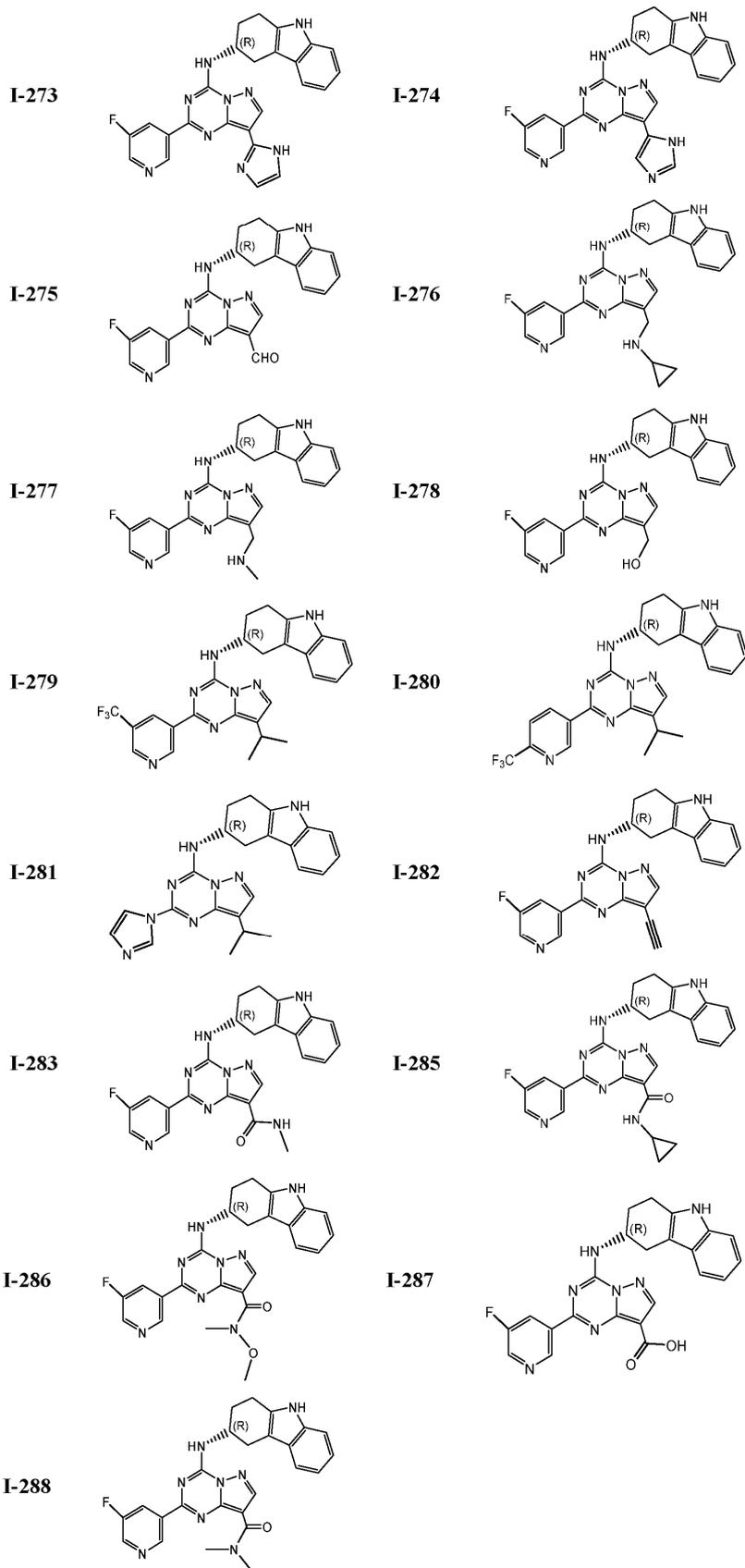


I-265



I-267





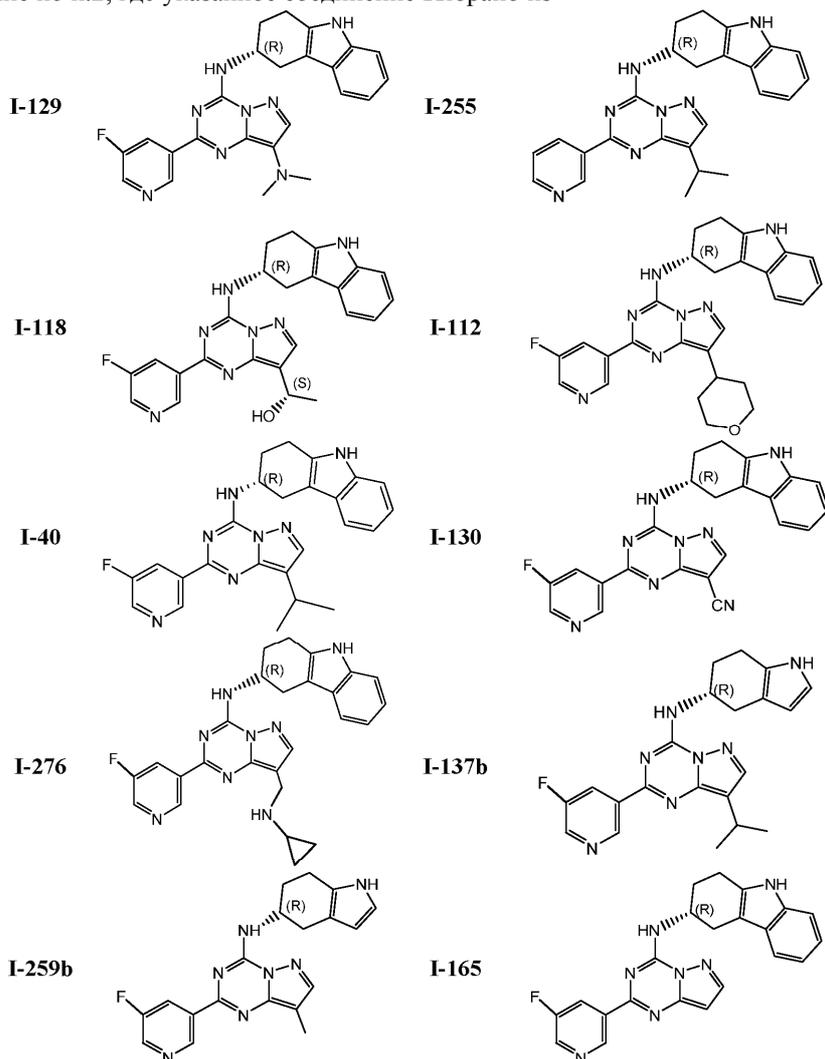
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Композиция для лечения арил-гидрокарбонный рецептор (AHR)-опосредованного нарушения, содержащая соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

7. Композиция для лечения AHR-опосредованного нарушения, содержащая соединение по п.5 или

его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

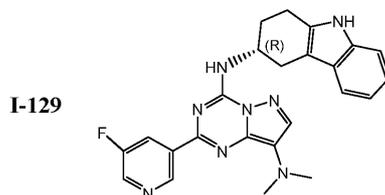
8. Соединение по п.2, где указанное соединение выбрано из



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Композиция для лечения АНР-опосредованного нарушения, содержащая соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

10. Соединение по п.8, где указанное соединение представляет собой

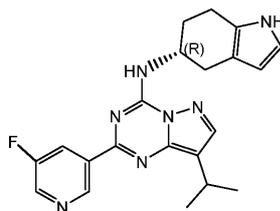


или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Композиция для лечения АНР-опосредованного нарушения, содержащая соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

12. Соединение по п.8, где указанное соединение представляет собой

I-137b

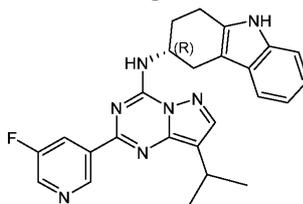


или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Композиция для лечения АНР-опосредованного нарушения, содержащая соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

14. Соединение по п.8, где указанное соединение представляет собой

I-40

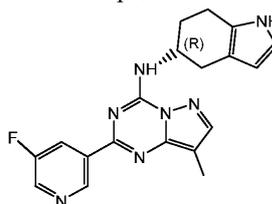


или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Композиция для лечения АНР-опосредованного нарушения, содержащая соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

16. Соединение по п.8, где указанное соединение представляет собой

I-259b



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Композиция для лечения АНР-опосредованного нарушения, содержащая соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

18. Способ лечения АНР-опосредованного нарушения у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп.1-5, 8, 10, 12, 14 и 16 или его фармацевтически приемлемой соли либо композиции по любому из пп.6, 7, 9, 11, 13, 15 и 17.

19. Способ по п.18, где указанное АНР-опосредованное нарушение представляет собой рак.

20. Способ по п.18, где указанное АНР-опосредованное нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

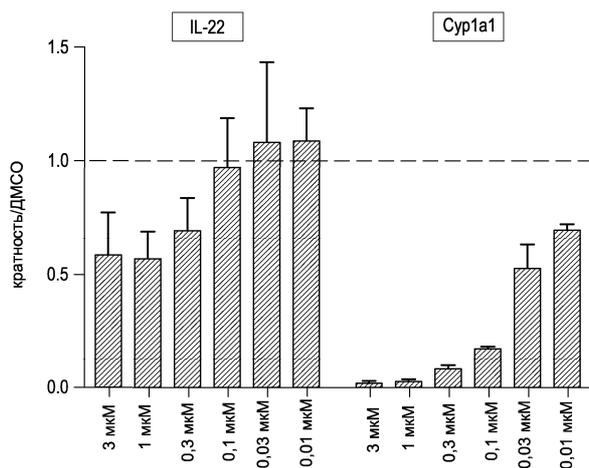
21. Способ по п.19, где рак выбран из рака мочевого пузыря, меланомы, рака яичников, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПКГШ), рака легких, рака почек, рака желудка, рака пищевода и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

22. Способ по п.19 или 21, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль либо композицию вводят в комбинации с противораковым цитотоксином или химиотерапевтическим агентом.

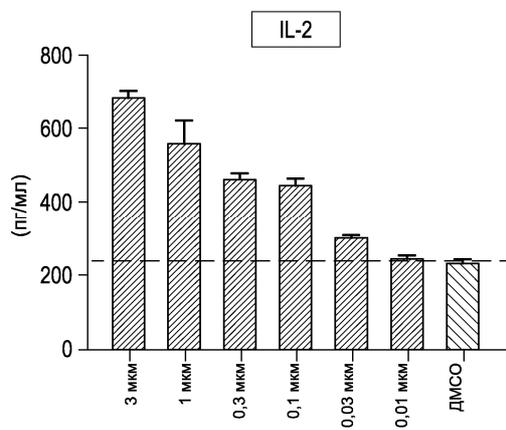
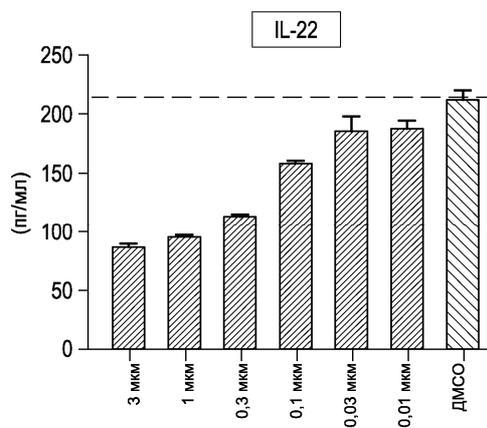
23. Способ по п.19 или 21, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль либо композицию вводят в комбинации с иммуноонкологическим агентом.

24. Способ по п.23, где указанный иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1.

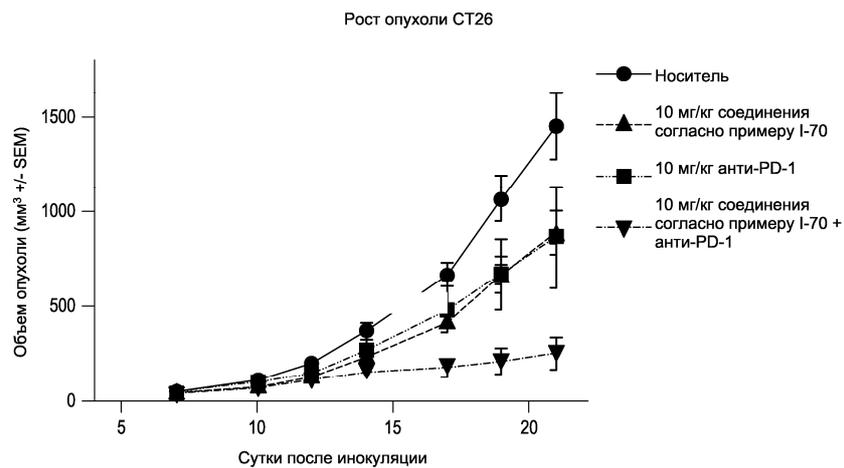
25. Способ по п.23, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль либо композицию вводят до, одновременно или после введения указанного иммуноонкологического агента.



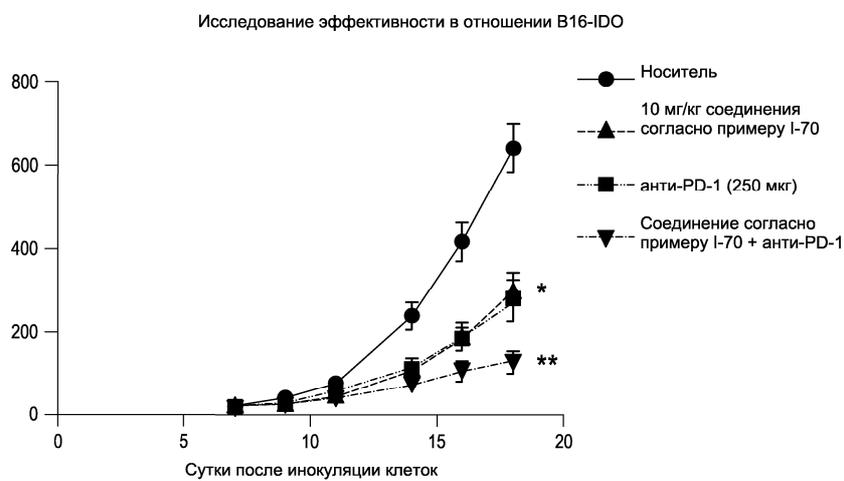
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

