

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290624 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.04(22) Дата подачи заявки
2020.09.22

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 455/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

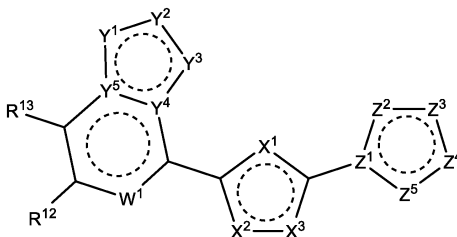
(54) ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ STING (СТИМУЛЯТОР ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА)

(31) 62/905,532; 63/021,216; 63/069,831
(32) 2019.09.25; 2020.05.07; 2020.08.25
(33) US
(86) PCT/IB2020/058854
(87) WO 2021/059136 2021.04.01
(71) Заявитель:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Фенсом Эндрю, Фишер Итан Лоуренс,
Гадживала Кетан С., Ху Чань Ву,
Джалаи Мехран, Макалпин Индраван
Джеймс, Пэтмэн Райан, Жуй Юджин
Юаньцинъ, Трэн Туан Пхон, Уайте
Мартин Джеймс, Чжан Лэй, Чжоу
Дахуэй (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Соединения общей формулы (I)



или их фармацевтически приемлемая соль, способы получения этих соединений, содержащие эти соединения композиции и применения этих соединений.

A1

202290624

202290624

A1

PCT/IB2020/058854

МПК: *C07D 403/14* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *C07D 498/08* (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
C07D 455/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ STING (СТИМУЛЯТОР ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА)

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к дополнительным новым активаторам STING (стимулятор генов интерферона), полезным в лечении заболеваний и состояний, таких как воспалительные заболевания, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания и аномальный рост клеток, такой как рак, у млекопитающих и в качестве адъювантов вакцин. Настоящее изобретение также относится к способу применения таких соединений в лечении аномального роста клеток у млекопитающих, в частности у людей, и к фармацевтическим композициям таких соединений.

Предшествующий уровень техники

Врожденная иммунная система является первой линией защиты, которая инициируется рецепторами опознавания паттерна (PRR) при обнаружении лигандов патогенов, а также молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением. Идентифицируют все большее количество этих рецепторов, которые включают сенсоры двухцепочечной ДНК и уникальных нуклеиновых кислот, называемых циклическими динуклеотидами (CDN). Активация PRR приводит к усилению экспрессии генов, вовлеченных в воспалительный ответ, включая интерфероны 1 типа (IFN и INF), провоспалительные цитокины и хемокины, которые супрессируют репликацию патогенов и поддерживают адаптивный иммунитет.

Адаптерный белок STING, также известный как TMEM 173, был идентифицирован как центральная сигнальная молекула в пути запуска врожденного иммунитета в ответ на цитозольные нуклеиновые кислоты. Активация STING влечет за собой положительную регуляцию сигнальных путей IRF3 (регуляторный фактор интерферона 3) и NFκB (ядерный фактор κB), что приводит к индукции интерферона-β (INF-β) и других цитокинов. STING имеет решающее значение для ответов на цитозольную ДНК патогенов или хозяина, а также в ответе на CDN, которые иногда

называют вторичными мессенджерами (G.N. Barber, “Sting: infection, inflammation and cancer,” *Nat. Rev. Immun.*, 2015, 15, pp.760).

CDN были впервые идентифицированы как бактериальные мессенджеры, ответственные за регуляцию целого ряда ответов в прокариотических клетках. Бактериальные CDN, такие как c-di-GMP (циклический димерный гуанозинмонофосфат), представляют собой симметричные молекулы, характеризующиеся двумя 3',5'-фосфодиэфирными связями. Прямая активация STING бактериальными CDN была недавно подтверждена посредством рентгеновской кристаллографии (Burdette D. L. and Vance R. E., *Nature Immunology*, 2013: 14 19-26). Поэтому бактериальные CDN вызывают интерес в качестве потенциальных адъювантов вакцин (Libanova R. *et al*, *Microbial Biotechnology* 2012: 5, 168-176). Совсем недавно было показано, что ответ на цитозольную ДНК включает образование эндогенных CDN с помощью фермента, называемого циклической гуанин-аденин-синтазой (cGAS), продуцирующего новую сигнальную CDN-молекулу млекопитающих, идентифицированную как циклический гуанин-аденинмонофосфат (cGAMP), которая связывается со STING и активирует его. Взаимодействие cGAMP со STING также было продемонстрировано с помощью рентгеновской кристаллографии. В отличие от бактериальных CDN, cGAMP представляет собой несимметричную молекулу, характеризующуюся смешанными 2',5'- и 3',5'-фосфодиэфирными связями. Подобно бактериальным CDN, cGAMP активирует STING, что приводит к индукции интерферонов 1 типа (INF 1 типа). Роль INF 1 типа в ответ на проникновение патогенов точно установлена. Рекомбинантный интерферон альфа (IFN α) был первым одобренным биологическим терапевтическим средством и стал важным средством лечения вирусных инфекций и рака. Известно также, что INF являются мощными модуляторами иммунного ответа, действующими на клетки иммунной системы.

В противоположность подходам к синтезу, используемым для получения CDN, приведенные ниже репрезентативные соединения, в общем смысле, более доступны в плане синтеза. Кроме того, соединения этого типа вызывают значительное улучшение проницаемости клеток по сравнению с активаторами STING класса CDN.

С учетом его роли в регулировании различных биологических процессов, STING является привлекательной мишенью для модуляции с помощью малых молекул. Тем не менее, на сегодняшний день разработано или внедрено в клиническую практику крайне мало эффективных активаторов STING. Остается необходимость в идентификации

дополнительных соединений, которые связываются со STING. Остается необходимость в идентификации дополнительных соединений, которые активируют STING. Кроме того, остается необходимость в соединениях, которые связываются со STING и/или активируют STING и которые могут быть полезны в качестве терапевтических агентов.

Краткое изложение сущности изобретения

Введение низкомолекулярного соединения, которое может стимулировать врожденный иммунный ответ, включая активацию INF 1 типа и других цитокинов, может стать важной стратегией лечения и предупреждения заболеваний человека, включая вирусные инфекции и рак. Такой тип иммуномодулирующей стратегии перспективен для идентификации соединений, которые могут быть полезны для лечения заболеваний и состояний, таких как воспалительные заболевания, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания и аномальный рост клеток, такой как рак, и в качестве адъювантов вакцин.

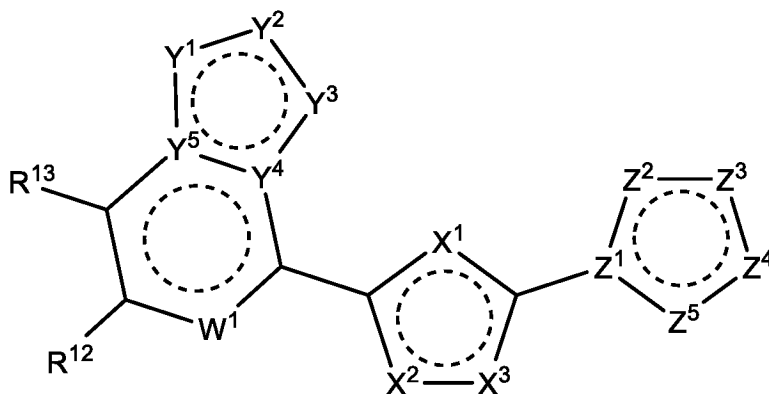
Было показано, что определенные соединения по изобретению связываются со STING, активируют STING и/или индуцируют INF 1 типа и/или другие цитокины и/или костимулирующие факторы при инкубации с дендритными клетками (DC) человека и/или мононуклеоцитами периферической крови (PBMC). Соединения, которые индуцируют INF человека, могут быть полезны в лечении различных расстройств, например, в лечении аллергических заболеваний и других воспалительных состояний. Некоторые соединения по изобретению могут связываться со STING, но действовать как антагонисты, и они могут быть полезны в лечении различных аутоиммунных заболеваний.

Предусматривается, что направленное воздействие на STING с помощью активирующих или ингибирующих агентов может быть многообещающим подходом для лечения заболеваний и состояний, при которых модуляция пути INF 1 типа является полезной, включая воспалительные заболевания, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак, а также для адъювантов вакцин.

Каждое из воплощений низкомолекулярных соединений по настоящему изобретению, описанных ниже, может быть объединено с любым другим воплощением соединений по настоящему изобретению, описанных здесь, не противоречащим воплощению, с которым оно объединено. Кроме того, каждое из воплощений, приведенных ниже, описывающих изобретение, предусматривает в пределах своего объема фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению.

Соответственно, фраза «или его фармацевтически приемлемая соль» подразумевается в описании всех описанных здесь соединений.

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце;

W^1 выбран из CR^{11} и N;

X^1 выбран из CR^1 , $C(R^1)_2$, N, NR^1 , O и S;

X^2 выбран из CR^2 , $C(R^2)_2$, N, NR^2 , O и S;

X^3 выбран из CR^3 , $C(R^3)_2$, N, NR^3 , O и S;

где два или три из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбраны из N, NR^1 , NR^2 , NR^3 , O и S; и

где по меньшей мере один из X^1 , X^2 и X^3 выбран из N, NR^1 , NR^2 и NR^3 ;

Y^1 выбран из N, NR^4 , O, S, CR^4 и $C(R^4)_2$;

Y^2 выбран из N, NR^5 , O, S, CR^5 и $C(R^5)_2$;

Y^3 выбран из N, NR^6 , O, S, CR^6 и $C(R^6)_2$;

Y^4 выбран из C и N;

Y^5 выбран из C и N;

где по меньшей мере один и не более чем два из Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из N, NR^4 , NR^5 и NR^6 ;

где, когда один из Y^4 или Y^5 представляет собой N, другой из Y^4 или Y^5

представляет собой C;

Z^1 выбран из C и N;

Z^2 выбран из N, NR^8 и CR^8 ;

Z^3 выбран из N, NR^9 и CR^9 ;

Z^4 выбран из N, NR^{10} и CR^{10} ;

Z^5 выбран из N, NR^7 и CR^7 ;

где два или три из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо выбраны из N, NR^7 , NR^8 , NR^9 и NR^{10} ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR и C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$, C_1 - C_8 алкилен-OR и C_1 - C_8 алкилен- $O-P(O)(OH)_2$;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$ и C_1 - C_8 алкилен- $O-P(O)(OH)_2$;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, -OR, -NRR, C_1 - C_8 алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, - $C(O)OR$, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$, 3-10-членный гетероцикл, C_1 - C_8 алкилен-3-10-членный гетероцикл, возможно замещенный одним 3-10-членным гетероциклом, (C_3-C_{10}) -циклоалкил и C_1 - C_8 алкилен- (C_3-C_{10}) -циклоалкил;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, OR, C_1 - C_8 алкила, -NRR, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, - $C(O)OR$, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$, 3-10-членный гетероцикл, C_1 - C_8 алкилен-3-10-членный гетероцикл, возможно замещенный одним 3-10-членным гетероциклом, и C_1 - C_8 алкилен-OR;

каждый R^6 представляет собой H;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид или NH_2 ;

R^8 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, возможно замещенного одним или двумя -NRR или -OR, групп C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$ и C_1 - C_8 алкилен- SO_2R ;

R^9 представляет собой H;

R^{10} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, и галогена;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, -OR и галогена;

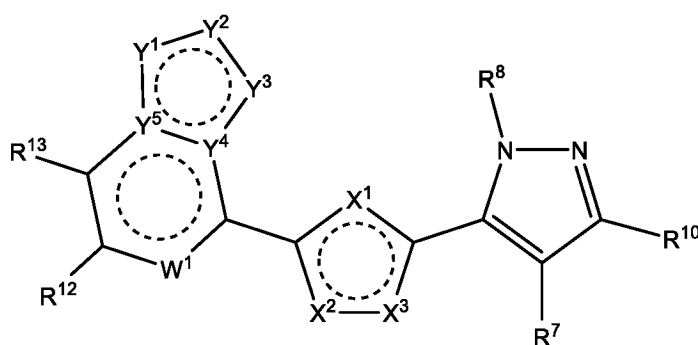
R^{12} представляет собой - $C(O)N(R)_2$ или - $C(O)NHR$;

R^{13} представляет собой H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из H или C₁-C₈алкила или C₁-C₈галогеналкила, или два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл содержит один, два или три атома, выбранные из N, O и S; и

где, когда два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членного гетероцикла, указанные -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членный гетероцикл возможно замещены одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₈алкила, гидроксигруппы, C₁-C₈алкокси, группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил, 3-10-членного гетероцикла, галогена и циано.

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (II):



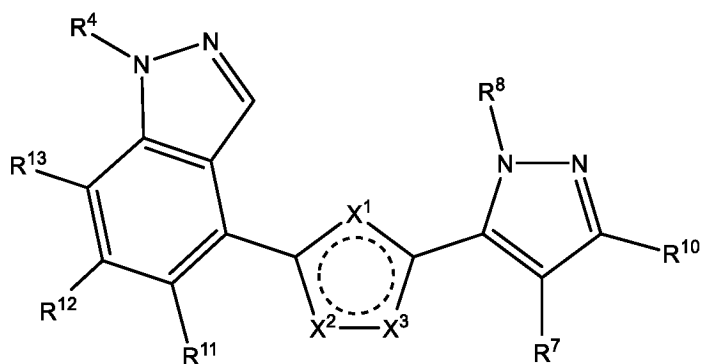
(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце; и

где W¹, X¹, X², X³, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (III):



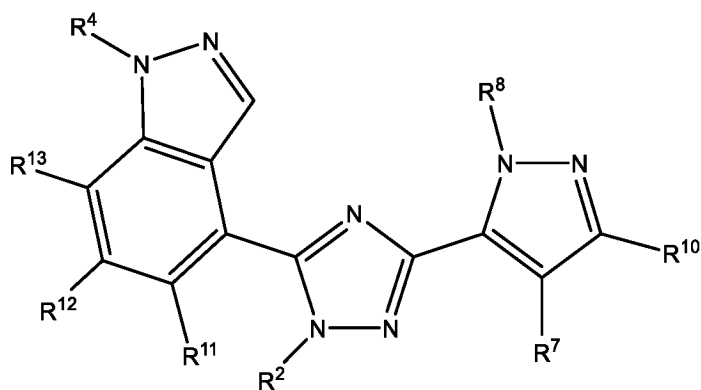
(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце; и

где X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

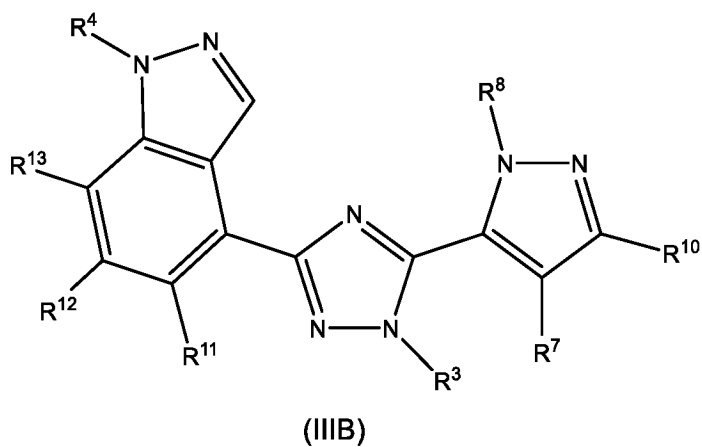
Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IIIA):



(IIIA)

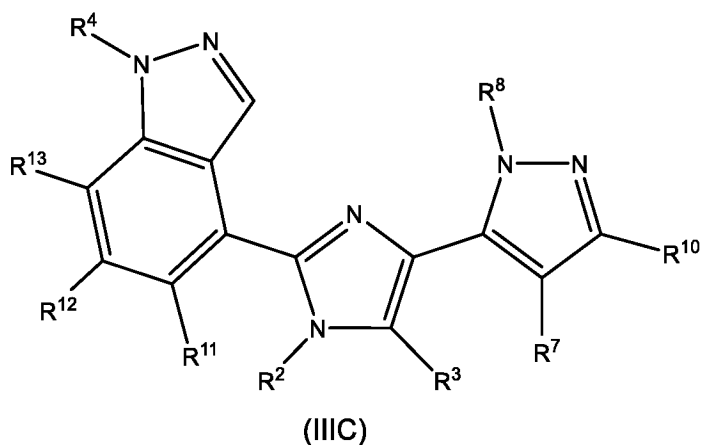
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IIIB):



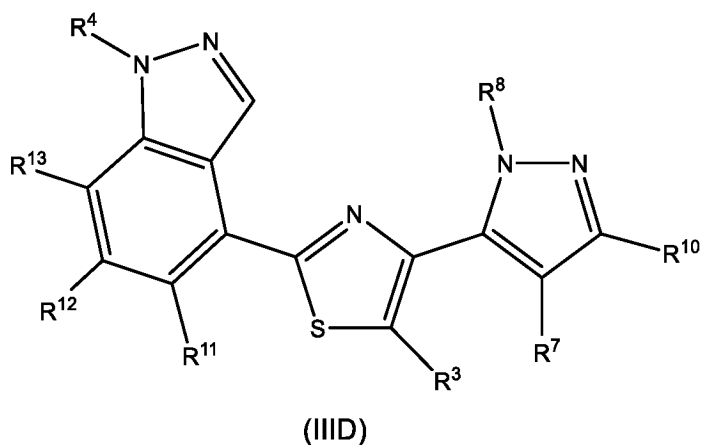
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IIIC):



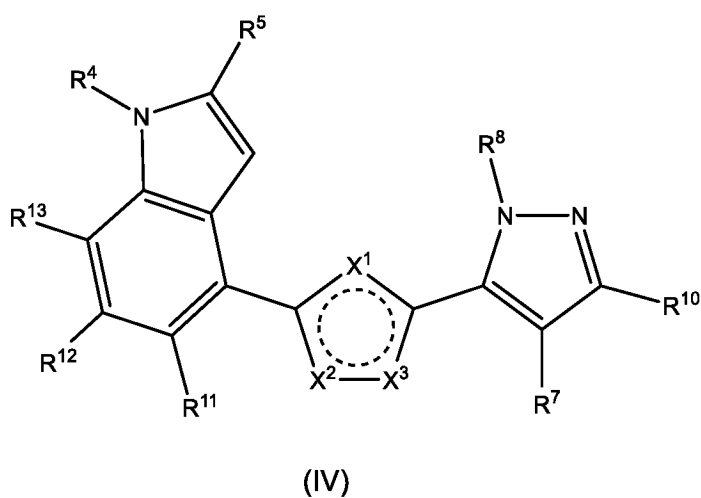
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 ; R^3 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IIID):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IV):

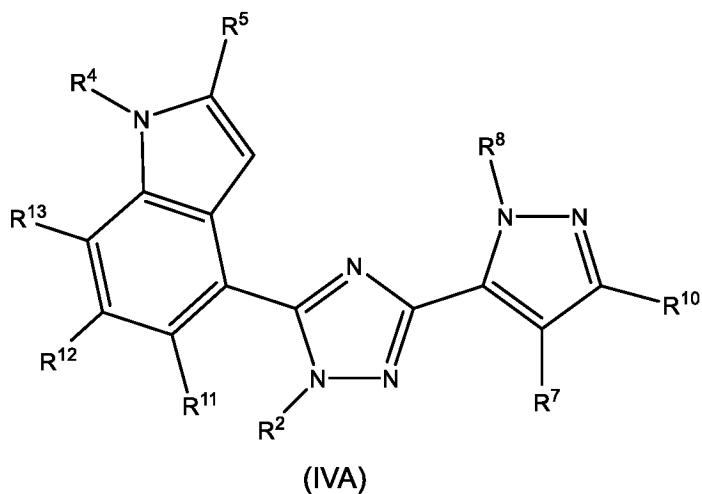


или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце; и

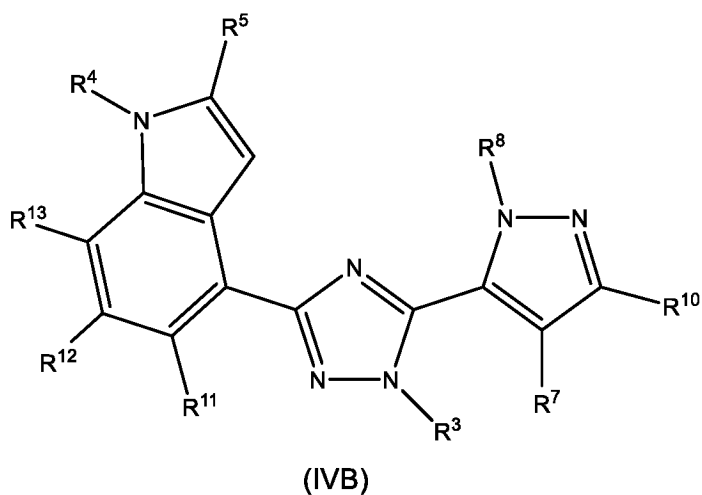
где X^1 ; X^2 ; X^3 ; R^1 ; R^2 ; R^3 ; R^4 ; R^5 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IVA):



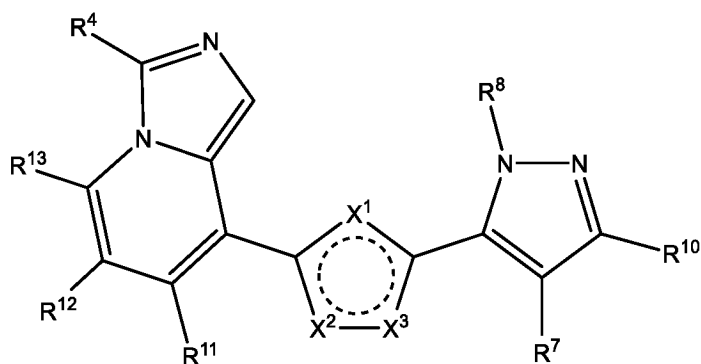
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 ; R^4 ; R^5 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IVB):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 ; R^4 ; R^5 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (V):



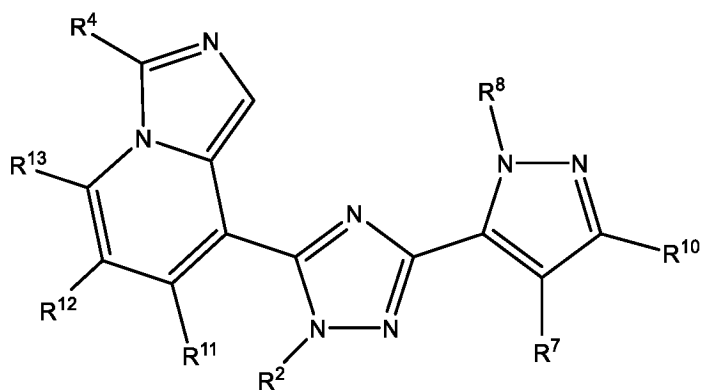
(V)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце; и

где X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

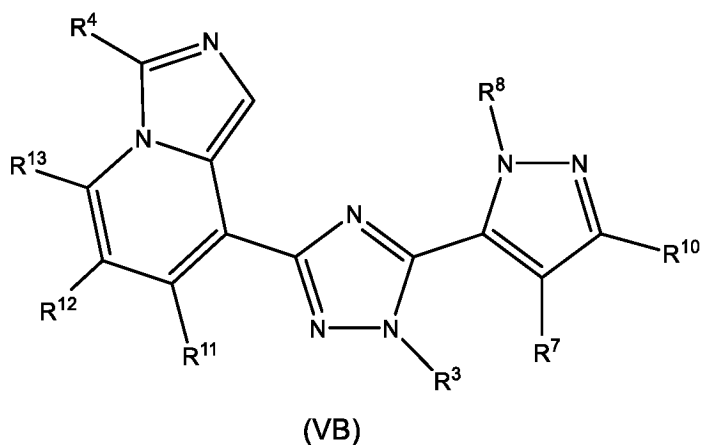
Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VA):



(VA)

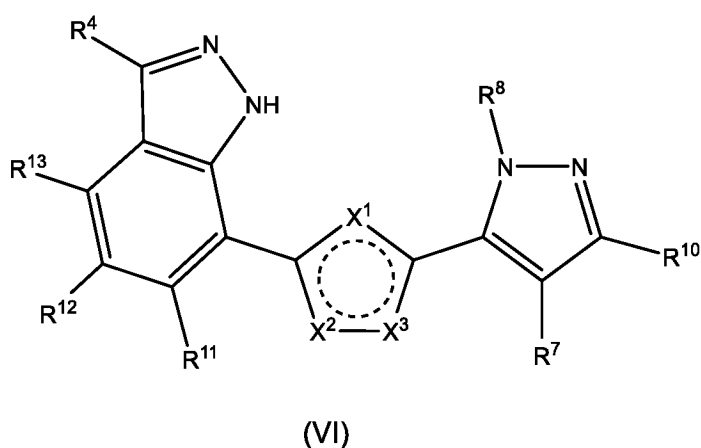
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VB):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VI):

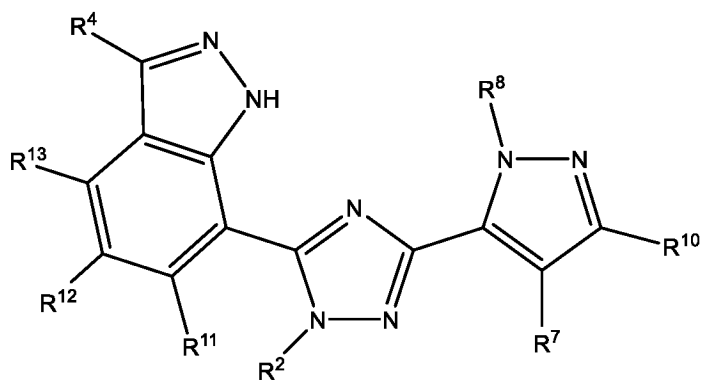


или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце; и

где X^1 ; X^2 ; X^3 ; R^1 ; R^2 ; R^3 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{11} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

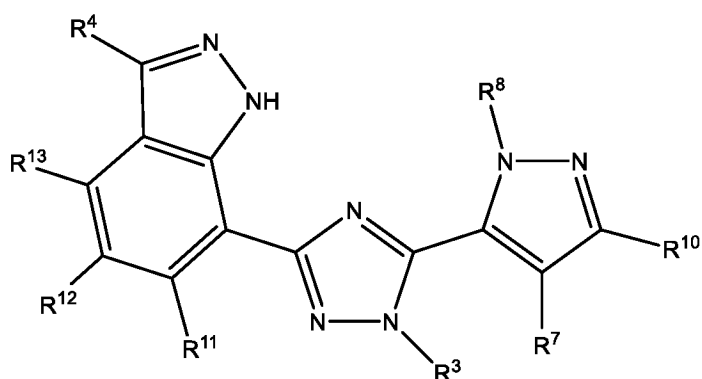
Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VIA):



(VIA)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

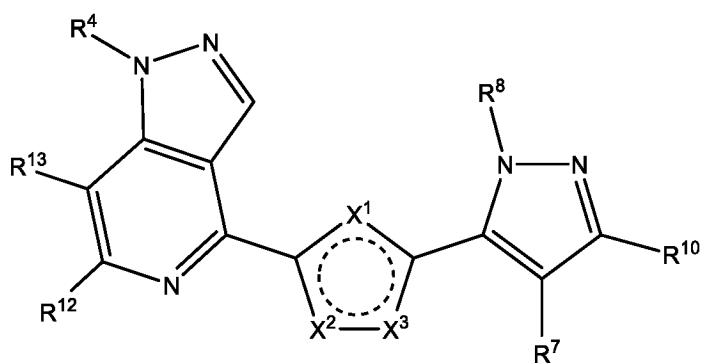
Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VIB):



(VIB)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VII):



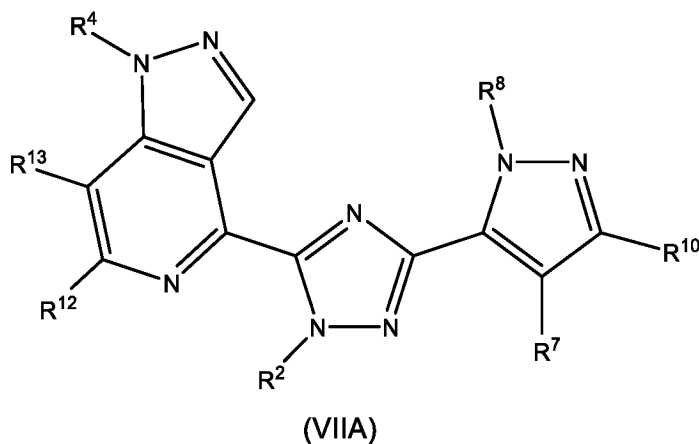
(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце; и

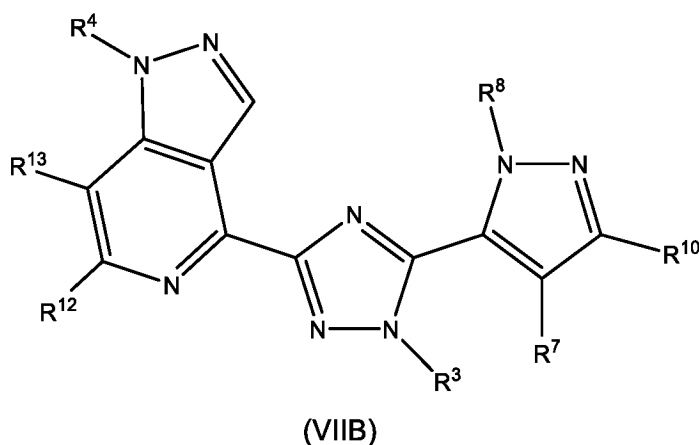
где X^1 ; X^2 ; X^3 ; R^1 ; R^2 ; R^3 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VIIA):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

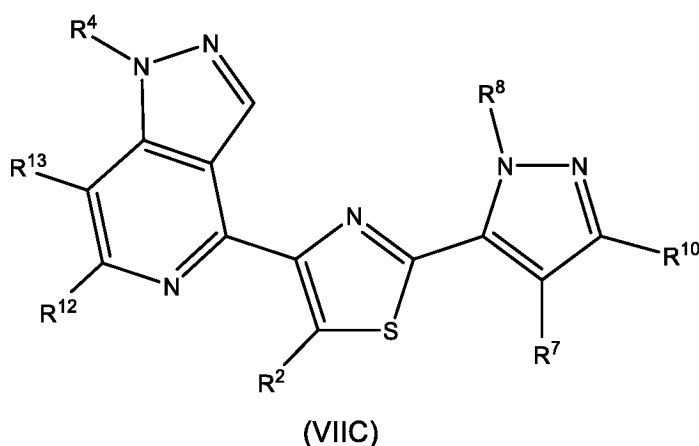
Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VIIB):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 ; R^4 ; R^7 ; R^8 ; R^{10} ; R^{12} ; R^{13} ; и R определены как для формулы (I).

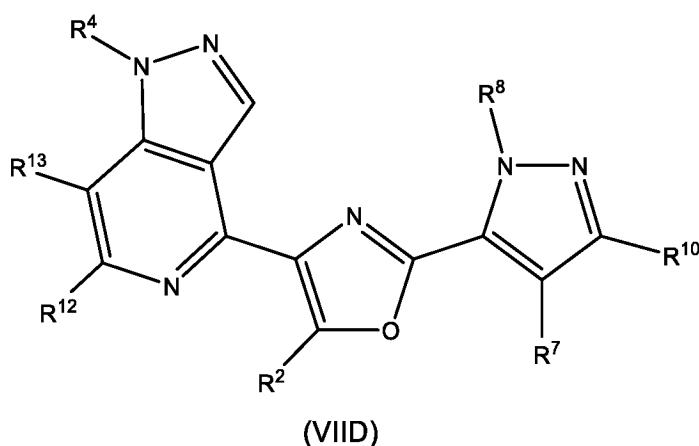
Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы

(VIIC):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (VIID):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , и R определены как для формулы (I).

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^1 независимо представляет собой H.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H; C_1 - C_8 алкила, например CH_3 ; и группы C_1 - C_8 алкилен-NRR. В одном воплощении соединений

по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID), или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^2 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкилен-NRR, и где R выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_8 алкила, например CH_3 , с образованием, например, CH_2NH_2 , $CH(NH_2)CH_3$ и $CH_2NH(CH_3)$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2NH_2 , $CH(NH_2)CH_3$ и $CH_2NH(CH_3)$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^2 независимо представляет собой CH_2NH_2 .

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H и группы C_1 - C_8 алкилен-O-P(O)(OH)₂, например $CH_2OPO(OH)_2$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H и $CH_2OPO(OH)_2$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^3 независимо представляет собой H.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, например CH_3 , CH_2CH_3 или $CH_2CH(CH_3)_2$, где указанный C_1 - C_8 алкил возможно замещен одним или двумя -OR; группы C_1 - C_8 алкилен-NRR, например $(CH_2)_2NRR$, $(CH_2)_3-NRR$ и

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-NRR}$; группы $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{OR}$, например $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$; и группы $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен-3-10-членный гетероцикл, например $\text{CH}_2\text{-3-10-членный гетероцикл}$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, возможно замещенный одним или двумя -OR. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен-NRR, например $(\text{CH}_2)_2\text{NRR}$, где R выбран из $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкила. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен-NRR, где два R вместе с атомом, с которым они связаны, объединены с образованием 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл представляет собой морфолинил, с образованием, например, групп $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-морфолинил)}$, $(\text{CH}_2)_3\text{-(N-морфолинил)}$ и $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-(N-морфолинил)}$, и где морфолинильное кольцо может быть возможно дополнительно замещено одним или двумя $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилами. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен-NRR, например $(\text{CH}_2)_2\text{NRR}$, где два R вместе с атомом, с которым они связаны, объединены с образованием 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл представляет собой 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил, с образованием, например, группы $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)}$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен-NRR, например $(\text{CH}_2)_2\text{NRR}$, где два R вместе с атомом, с которыми они связаны, объединены с образованием 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-

членный гетероцикл представляет собой пиперидинил, с образованием, например, группы $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-пиперидинил)}$, и где пиперидинильное кольцо может быть возможно дополнительно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано и галогена. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен-3-10-членный гетероцикл, например $\text{CH}_2\text{-3-10-членный гетероцикл}$, где указанный 3-10-членный гетероцикл представляет собой азетидинил, с образованием, например, группы $\text{CH}_2\text{-азетидинил}$, где азетидинил может быть возможно дополнительно замещен 3-10-членным гетероциклом, например тетрагидропиранилом. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{OR}$, например $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой H, с образованием, например, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из CH_3 , CH_2CH_3 , $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$, групп $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-морфолинил)}$, $(\text{CH}_2)_3\text{-(N-морфолинил)}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-(N-морфолинил)}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-2,6-диметил-морфолинил)}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-2,5-диметил-морфолинил)}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-4-циано-пиперидинил)}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-4,4-дифтор-пиперидинил)}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(N-2-фтор-азетидинил)}$, $\text{CH}_2\text{-(2-азетидинил-N-тетрагидропиранил)}$ и $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^4 независимо представляет собой CH_3 .

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H; $\text{C}_1\text{-}$

C_8 алкила, например CH_3 или CH_2CH_3 ; группы C_1 - C_8 алкилен-NRR, например $(CH_2)_2NRR$ и $(CH_2)_3-NRR$; и группы C_1 - C_8 алкилен-3-10-членный гетероцикл, например CH_2 -3-10-членный гетероцикл. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVА), (IVВ), (V), (VА), (VВ), (VI), (VIА), (VIВ), (VII), (VIIА), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкил, например CH_3 или CH_2CH_3 . В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVА), (IVВ), (V), (VА), (VВ), (VI), (VIА), (VIВ), (VII), (VIIА), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкилен-NRR, например $(CH_2)_2NRR$, где R выбран из C_1 - C_8 алкила и C_1 - C_8 галогеналкила, с образованием, например, $(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2CF_3)$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVА), (IVВ), (V), (VА), (VВ), (VI), (VIА), (VIВ), (VII), (VIIА), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкилен-NRR, где два R вместе с атомом, с которыми они связаны, объединены с образованием 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл представляет собой морфолинил, с образованием, например, групп $(CH_2)_2$ -(N-морфолинил) и $(CH_2)_3$ -(N-морфолинил), и где морфолинильное кольцо может быть возможно дополнительно замещено одним или двумя C_1 - C_8 алкилами, например CH_3 . В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVА), (IVВ), (V), (VА), (VВ), (VI), (VIА), (VIВ), (VII), (VIIА), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкилен-3-10-членный гетероцикл, например CH_2 -3-10-членный гетероцикл, где указанный 3-10-членный гетероцикл представляет собой азетидинил, с образованием, например, группы CH_2 -азетидинил, где азетидинил может быть возможно дополнительно замещен 3-10-членным гетероциклом, например тетрагидропиранилом. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIВ), (IIIС), (IIID), (IV), (IVА), (IVВ), (V), (VА), (VВ), (VI), (VIА), (VIВ), (VII), (VIIА), (VIIВ), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2CH_3 , $(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2CF_3)$, групп $(CH_2)_2$ -(N-морфолинил), $(CH_2)_3$ -(N-морфолинил), $(CH_2)_2$ -

(N-2,6-диметил-морфолинил) и CH_2 -(2-азетидинил-N-тетрагидропиранил).

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^7 представляет собой галоген, например фтор или хлор. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^7 выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, гидроксид и NH_2 . В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^7 представляет собой гидроксид.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^8 представляет собой C_1 - C_8 алкил, например CH_3 или CH_2CH_3 , возможно замещенный одним или двумя -NRR или -OR. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^8 представляет собой C_1 - C_8 алкилен- $\text{C}(\text{O})\text{OR}$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^8 выбран из группы, состоящей из CH_3 , CH_2CH_3 , $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ и $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или его фармацевтически приемлемую соль, R^8 представляет собой CH_2CH_3 .

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически

приемлемую соль, R^{10} представляет собой C_1 - C_8 алкил, например CH_3 , где указанный C_1 - C_8 алкил возможно замещен одним или двумя $-OR$. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^{10} выбран из группы, состоящей из CH_3 и CH_2OH . В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^{10} представляет собой CH_3 .

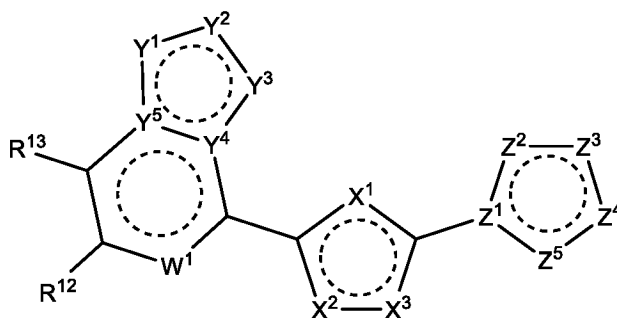
В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^{11} выбран из группы, состоящей из H и галогена, например фтора. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^{11} выбран из группы, состоящей из H и фтора.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, R^{12} представляет собой $-CONH_2$.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила и C_1 - C_8 галогеналкила. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл содержит один, два или три атома, выбранные из N, O и S, например, морфолинил, пиперидинил, азетидинил или N-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил. В одном воплощении соединений по изобретению,

включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием морфолинила, где морфолинил возможно замещен одним или двумя C₁-C₈алкилами, например CH₃. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием пиперидинила, где пиперидинил возможно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из циано и галогена, например фтора. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием азетидинила, где азетидинил возможно замещен одним заместителем, выбранным из галогена, например фтора. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием N-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R независимо выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂FCF₃. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, каждый R независимо представляет собой H.

Изобретение также включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IA):



(IA)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце;

W^1 выбран из CR^{11} и N;

X^1 выбран из CR^1 , $C(R^1)_2$, N, NR^1 , O и S;

X^2 выбран из CR^2 , $C(R^2)_2$, N, NR^2 , O и S;

X^3 выбран из CR^3 , $C(R^3)_2$, N, NR^3 , O и S;

где два или три из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбраны из NR^1 , NR^2 , NR^3 , O и S; и

где по меньшей мере один из X^1 , X^2 и X^3 выбран из NR^1 , NR^2 и NR^3 ;

Y^1 выбран из N, NR^4 , O, S, CR^4 и $C(R^4)_2$;

Y^2 выбран из N, NR^5 , O, S, CR^5 и $C(R^5)_2$;

Y^3 выбран из N, NR^6 , O, S, CR^6 и $C(R^6)_2$;

Y^4 выбран из C и N;

Y^5 выбран из C и N;

где только один или только два из Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из N, NR^4 , NR^5 и NR^6 ;

где, когда один из Y^4 и Y^5 представляет собой N, другой из Y^4 и Y^5 представляет собой C;

Z^1 выбран из C и N;

Z^2 выбран из N, NR^8 и CR^8 ;

Z^3 выбран из N, NR^9 и CR^9 ;

Z^4 выбран из N, NR^{10} и CR^{10} ;

Z^5 выбран из N, NR^7 и CR^7 ;

где два или три из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо выбраны из N, NR^7 , NR^8 , NR^9 и NR^{10} ;

R^1 выбран из H, C_1 -C₈алкила, групп C_1 -C₈алкилен-NRR и C_1 -C₈алкилен-C(O)OR;

R^2 выбран из H, C_1 -C₈алкила, групп C_1 -C₈алкилен-NRR, C_1 -C₈алкилен-C(O)OR, C_1 -C₈алкилен-OR и C_1 -C₈алкилен-O-P(O)(OH)₂;

R^3 выбран из H, C_1 -C₈алкила, групп C_1 -C₈алкилен-NRR, C_1 -C₈алкилен-C(O)OR и C_1 -C₈алкилен-O-P(O)(OH)₂;

R^4 выбран из H, OR, C_1 -C₈алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, групп C_0 -C₈алкилен-NRR, C_0 -C₈алкилен-C(O)OR, C_0 -C₈алкилен-3-10-членный гетероцикл и C_0 -C₈алкилен-(C₃-C₁₀)-циклоалкил;

R^5 выбран из H, OR, C_1 -C₈алкила, групп C_0 -C₈алкилен-NRR, C_0 -C₈алкилен-C(O)OR, C_0 -C₈алкилен-3-10-членный гетероцикл и C_0 -C₈алкилен-OR;

R^6 представляет собой H;

R^7 представляет собой H или галоген;

R^8 выбран из H, C_1 -C₈алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, групп C_1 -C₈алкилен-C(O)OR и C_1 -C₈алкилен-SO₂R;

R^9 представляет собой H;

R^{10} выбран из H, C_1 -C₈алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, и галогена;

R^{11} выбран из H, C_1 -C₈алкила, -OR и галогена;

R^{12} представляет собой -C(O)N(R)₂ или -C(O)NHR;

R^{13} представляет собой H;

каждый R независимо представляет собой H или C_1 -C₈алкил, или два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл содержит один, два или три атома, выбранные из N, O и S; и

где указанные -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членный гетероцикл возможно замещены одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 -C₈алкила, гидроксигруппы, C_1 -C₈алкокси, группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил, 3-10-членного гетероцикла, галогена и циано.

Изобретение также включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA, где не более двух из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбраны из N, NR^4 , NR^5 и NR^6 .

Изобретение также включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA, где по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой C, например, где по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 выбран из CR^4 , $C(R^4)_2$, CR^5 , $C(R^5)_2$, CR^6 и $C(R^6)_2$.

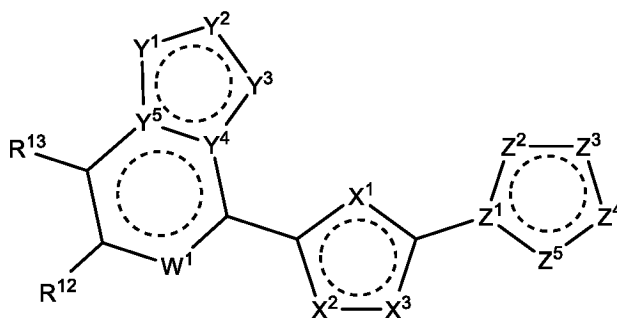
Изобретение также включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA, где по меньшей мере один из Y^4 и Y^5 представляет собой C.

Изобретение также включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA, где Y^1-R^4 не представляет собой C-OH, например, где, когда Y^1 выбран из CR^4 или $C(R^4)_2$, тогда R^4 не представляет собой OH.

Изобретение также включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA где Y^1-R^4 не представляет собой C-OH, если Y^2 представляет собой N или NR^5 , например, где, когда Y^2 выбран из N или NR^5 и Y^1 выбран из CR^4 или $C(R^4)_2$, тогда R^4 не представляет собой OH. Изобретение также включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA, где Y^2-R^5 не представляет собой C-OH, например, где, когда Y^2 выбран из CR^5 или $C(R^5)_2$, тогда R^5 не представляет собой OH.

Изобретение также включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA, где Y^2-R^2 не представляет собой C-OH, если Y^1 представляет собой N или NR^4 , или если Y^3 представляет собой N или NR^6 , например, где, когда Y^1 выбран из N или NR^4 и Y^2 выбран из CR^5 или $C(R^5)_2$, тогда R^5 не представляет собой OH, или например, где, когда Y^3 выбран из N или NR^6 и Y^2 выбран из CR^5 или $C(R^5)_2$, тогда R^5 не представляет собой OH. Изобретение дополнительно включает воплощения формулы IA, в которых предложены соединения или соли формулы IA, где: X^1 выбран из N и NR^1 ; X^2 выбран из N, NR^2 и S; X^3 выбран из CR^3 , NR^3 и S; Y^1 выбран из N и NR^4 ; Y^2 выбран из N и NR^5 ; Y^3 выбран из NR^6 и CR^6 ; Y^4 выбран из C; Z^1 выбран из C; Z^2 выбран из NR^8 ; Z^3 выбран из N; Z^4 выбран из CR^{10} ; Z^5 выбран из CR^7 ; R^2 выбран из H, C_1 - C_8 алкила, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR и C_1 - C_8 алкилен-O-P(O)(OH) $_2$; R^3 выбран из H; R^4 выбран из H, C_1 - C_8 алкила и группы C_0 - C_8 алкилен-NRR; R^5 выбран из H и C_1 - C_8 алкила; R^{10} выбран из H и C_1 - C_8 алкила; и R^{11} выбран из H и галогена.

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (IB):



(IB)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце;

W^1 выбран из CR^{11} и N;

X^1 выбран из CR^1 , $C(R^1)_2$, N, NR^1 , O и S;

X^2 выбран из CR^2 , $C(R^2)_2$, N, NR^2 , O и S;

X^3 выбран из CR^3 , $C(R^3)_2$, N, NR^3 , O и S;

где два или три из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбраны из NR^1 , NR^2 , NR^3 , O и S; и

где по меньшей мере один из X^1 , X^2 и X^3 выбран из NR^1 , NR^2 и NR^3 ;

Y^1 выбран из N, NR^4 , O, S, CR^4 и $C(R^4)_2$;

Y^2 выбран из N, NR^5 , O, S, CR^5 и $C(R^5)_2$;

Y^3 выбран из N, NR^6 , O, S, CR^6 и $C(R^6)_2$;

Y^4 выбран из C и N;

Y^5 выбран из C и N;

где только один или только два из Y^1 , Y^2 и Y^3 независимо выбраны из N, NR^4 , NR^5 и NR^6 ;

где, когда один из Y^4 и Y^5 представляет собой N, тогда другой из Y^4 и Y^5 представляет собой C;

Z^1 выбран из C и N;

Z^2 выбран из N, NR^8 и CR^8 ;

Z^3 выбран из N, NR^9 и CR^9 ;

Z^4 выбран из N, NR^{10} и CR^{10} ;

Z^5 выбран из N, NR^7 и CR^7 ;

где два или три из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо выбраны из N, NR^7 , NR^8 , NR^9 и NR^{10} ;

R^1 выбран из H, C_1 -C₈алкила, групп C_1 -C₈алкилен-NRR и C_1 -C₈алкилен-C(O)OR;

R^2 выбран из H, C_1 -C₈алкила, групп C_1 -C₈алкилен-NRR, C_1 -C₈алкилен-C(O)OR, C_1 -C₈алкилен-OR и C_1 -C₈алкилен-O-P(O)(OH)₂;

R^3 выбран из H, C_1 -C₈алкила, групп C_1 -C₈алкилен-NRR, C_1 -C₈алкилен-C(O)OR и C_1 -C₈алкилен-O-P(O)(OH)₂;

R^4 выбран из H, OR, C_1 -C₈алкила, групп C_0 -C₈алкилен-NRR, C_0 -C₈алкилен-C(O)OR, C_0 -C₈алкилен-3-10-членный гетероцикл, C_0 -C₈алкилен-(C₃-C₁₀)циклоалкил и C_0 -C₈алкилен-OR;

R^5 выбран из H, OR, C_1 -C₈алкила, групп C_0 -C₈алкилен-NRR, C_0 -C₈алкилен-C(O)OR, C_0 -C₈алкилен-3-10-членный гетероцикл и C_0 -C₈алкилен-OR;

R^6 представляет собой H;

R^7 представляет собой H или галоген;

R^8 выбран из H, C_1 -C₈алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, группы C_1 -C₈алкилен-C(O)OR и C_1 -C₈алкилен-SO₂R;

R^9 представляет собой H;

R^{10} выбран из H, C_1 -C₈алкила и галогена;

R^{11} выбран из H, C_1 -C₈алкила, -OR и галогена;

R^{12} представляет собой -C(O)N(R)₂ или -C(O)NHR;

R^{13} представляет собой H;

каждый R независимо представляет собой H или C_1 -C₈алкил, или два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл содержит один, два или три атома, выбранные из N, O и S, и где указанный -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членный гетероцикл возможно замещены одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1 -C₈алкила, гидроксид, C_1 -C₈алкокси, группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил, 3-10-членного гетероцикла, галогена и циано.

Изобретение также включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где не более двух из Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 и Y^5 независимо выбраны из N, NR^4 , NR^5 и NR^6 .

Изобретение также включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет

собой С, например, где по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 выбран из CR^4 , $C(R^4)_2$, CR^5 , $C(R^5)_2$, CR^6 и $C(R^6)_2$.

Изобретение также включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где по меньшей мере один из Y^4 и Y^5 представляет собой С.

Изобретение также включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где Y^1-R^4 не представляет собой С-ОН, например, где, когда Y^1 выбран из CR^4 или $C(R^4)_2$, тогда R^4 не представляет собой ОН.

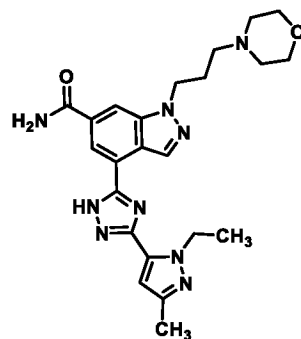
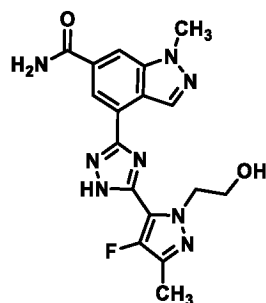
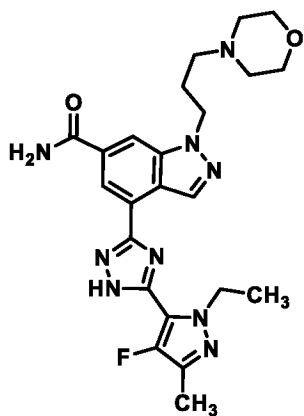
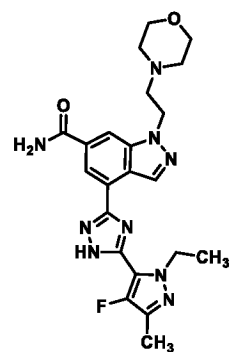
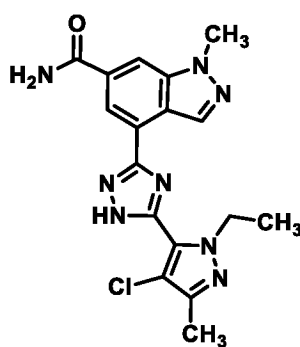
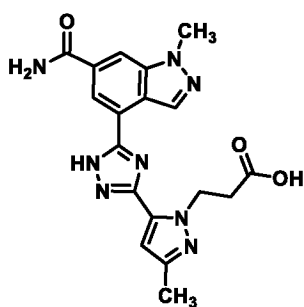
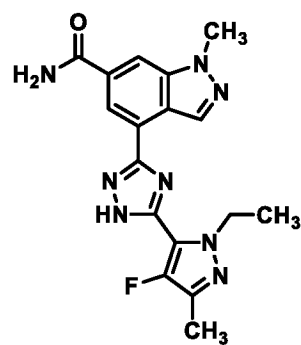
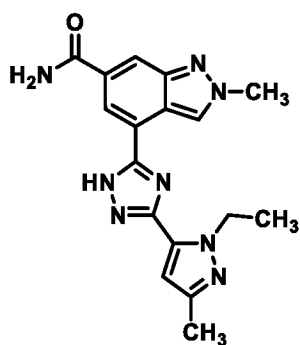
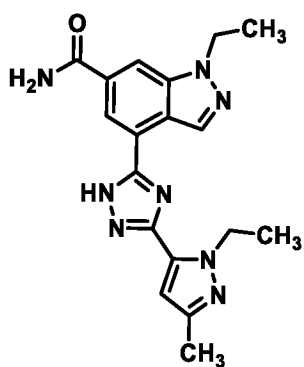
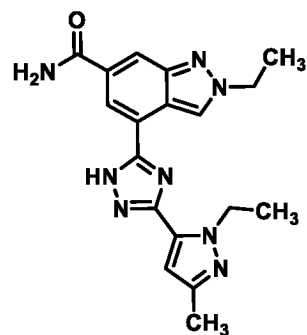
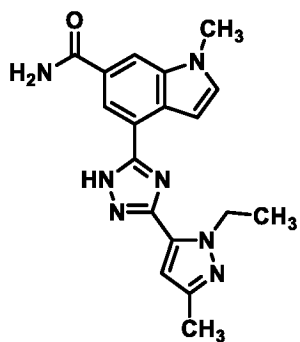
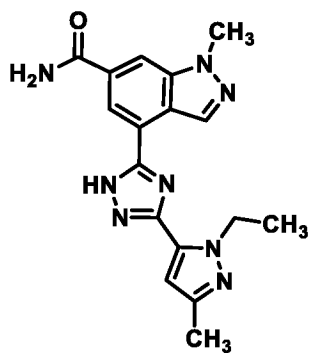
Изобретение также включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где Y^1-R^4 не представляет собой С-ОН, если Y^2 представляет собой N или NR^5 , например, где, когда Y^2 выбран из N или NR^5 и Y^1 выбран из CR^4 или $C(R^4)_2$, тогда R^4 не представляет собой ОН.

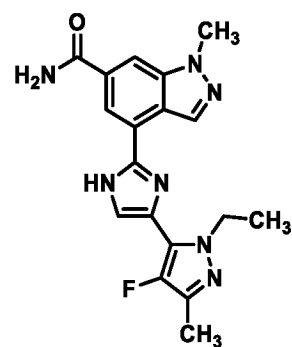
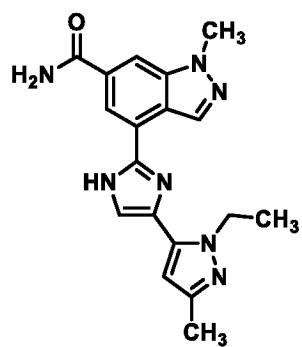
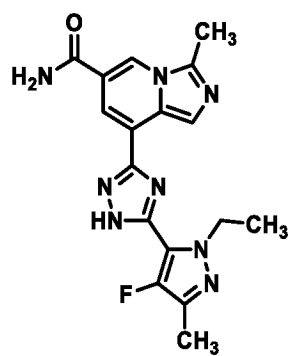
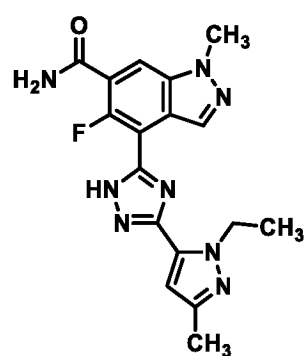
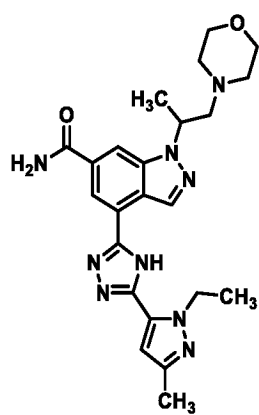
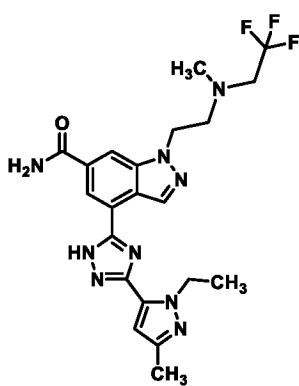
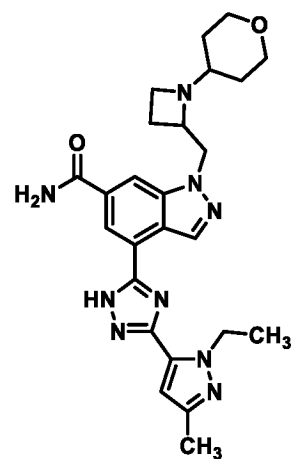
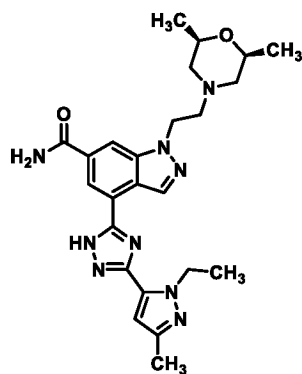
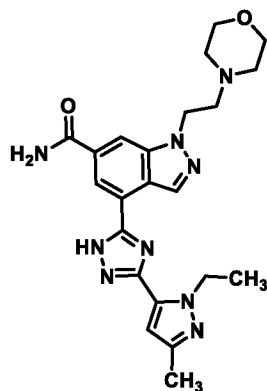
Изобретение также включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где Y^2-R^5 не представляет собой С-ОН, например, где, когда Y^2 выбран из CR^5 или $C(R^5)_2$, тогда R^5 не представляет собой ОН.

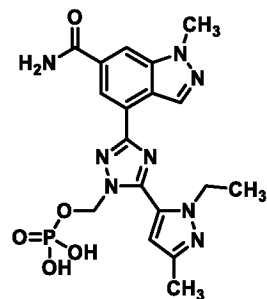
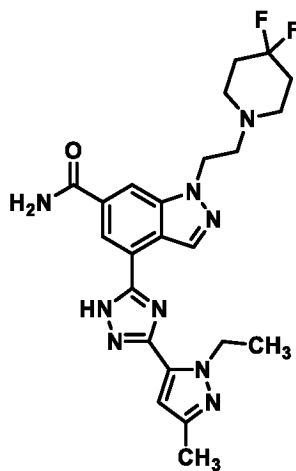
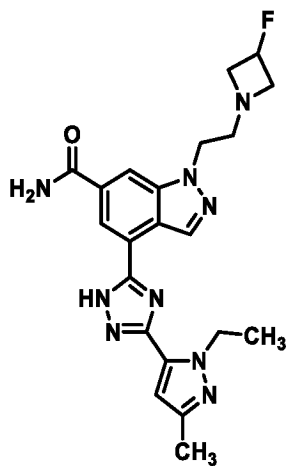
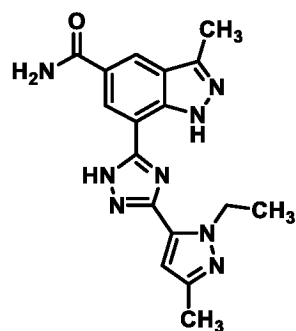
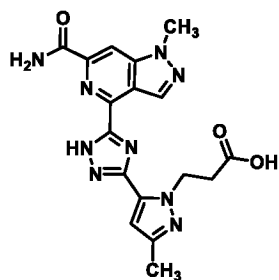
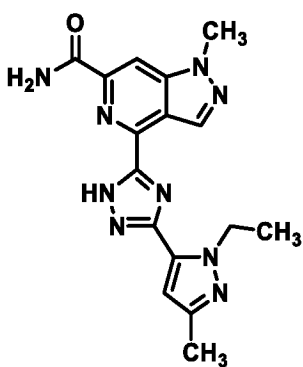
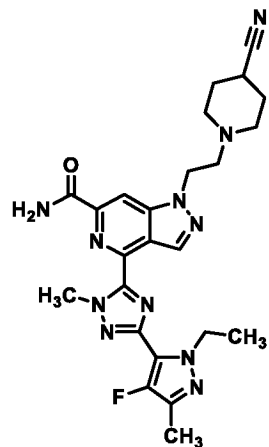
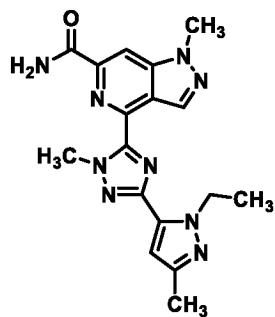
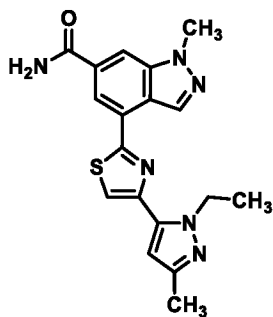
Изобретение также включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где Y^2-R^2 не представляет собой С-ОН, если Y^1 представляет собой N или NR^4 , или если Y^3 представляет собой N или NR^6 , например, где, когда Y^1 выбран из N или NR^4 и Y^2 выбран из CR^5 или $C(R^5)_2$, тогда R^5 не представляет собой ОН, или например, где, когда Y^3 выбран из N или NR^6 и Y^2 выбран из CR^5 или $C(R^5)_2$, тогда R^5 не представляет собой ОН.

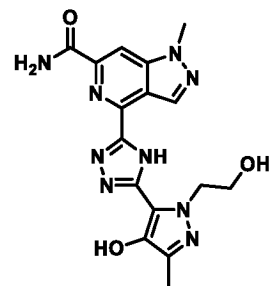
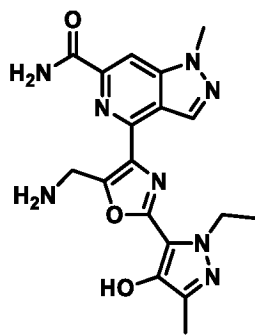
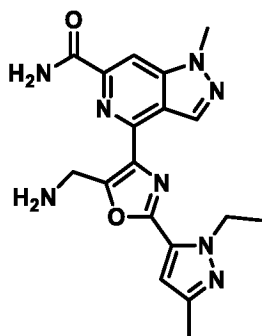
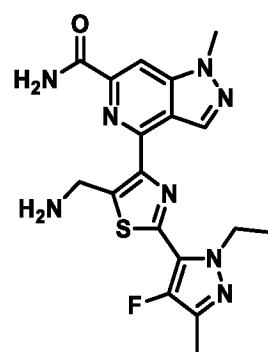
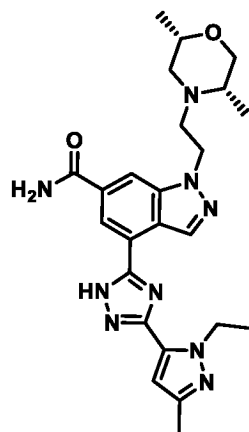
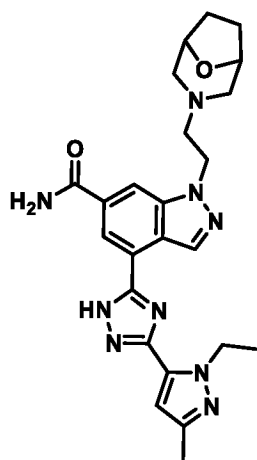
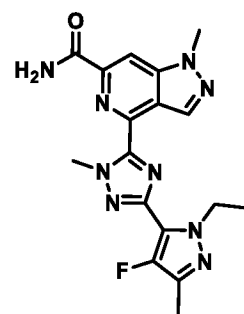
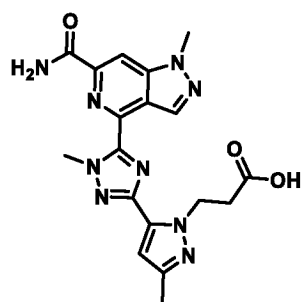
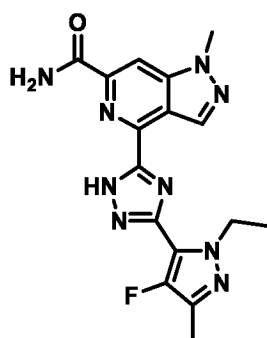
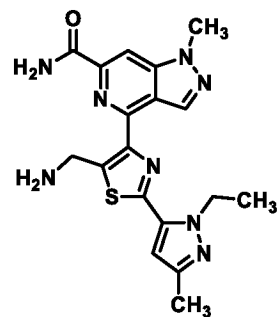
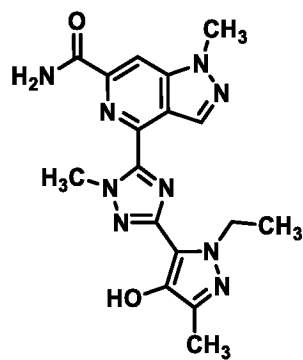
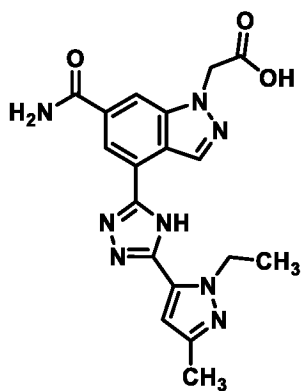
Изобретение дополнительно включает воплощения формулы IB, в которых предложены соединения или соли формулы IB, где: X^1 выбран из N и NR^1 ; X^2 выбран из N, NR^2 и S; X^3 выбран из CR^3 , NR^3 и S; Y^1 выбран из N и NR^4 ; Y^2 выбран из N и NR^5 ; Y^3 выбран из NR^6 и CR^6 ; Y^4 выбран из С; Z^1 выбран из С; Z^2 выбран из NR^8 ; Z^3 выбран из N; Z^4 выбран из CR^{10} ; Z^5 выбран из CR^7 ; R^2 выбран из H, C_1 -С₈алкила, групп C_1 -С₈алкилен-NRR и C_1 -С₈алкилен-O-P(O)(OH)₂; R^3 выбран из H; R^4 выбран из H, C_1 -С₈алкила и группы C_0 -С₈алкилен-NRR; R^5 выбран из H и C_1 -С₈алкила; R^{10} выбран из H и C_1 -С₈алкила; и R^{11} выбран из H и галогена.

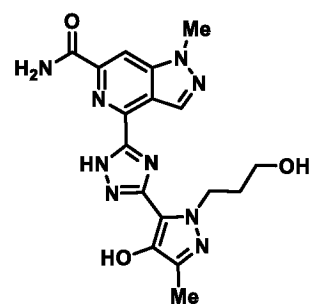
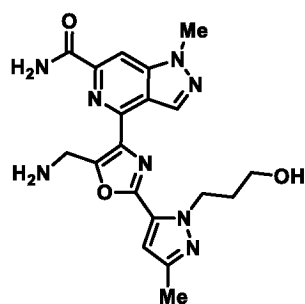
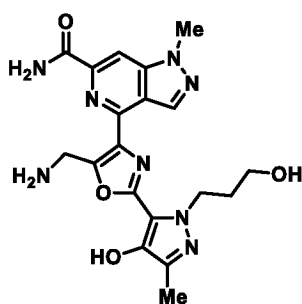
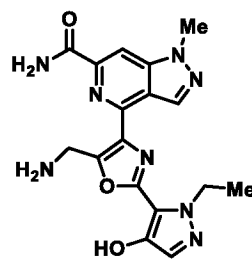
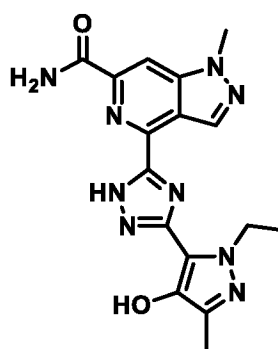
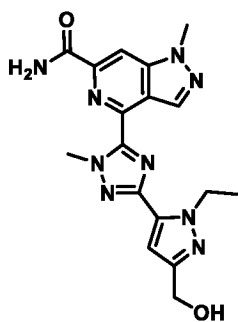
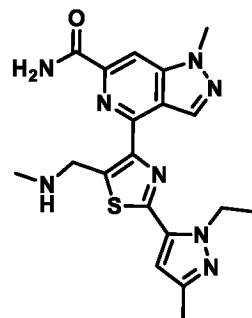
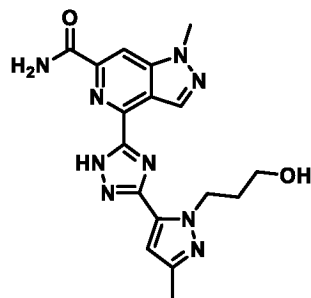
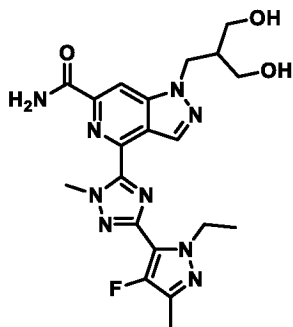
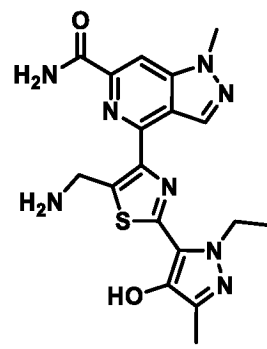
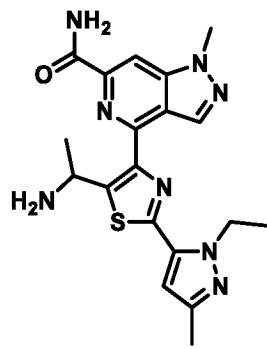
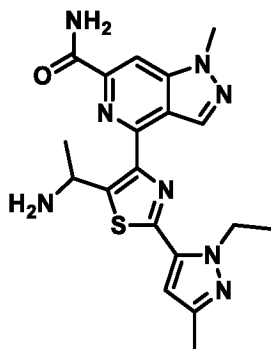
Дополнительные воплощения по изобретению включают соединение, выбранное из:

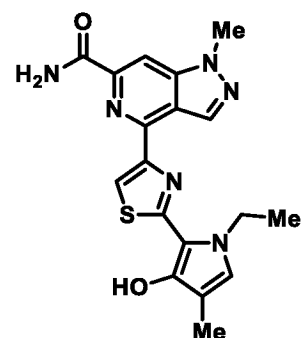
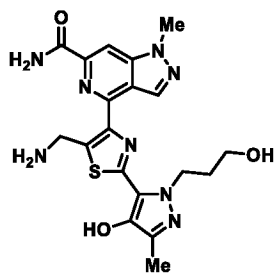
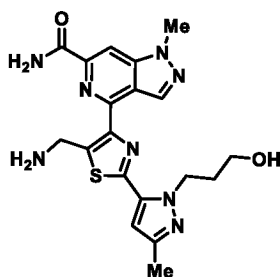
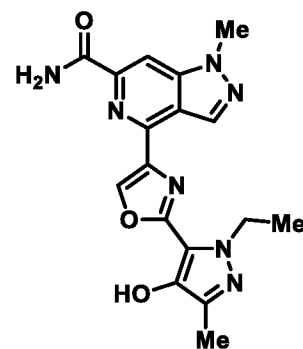
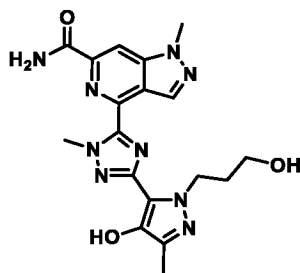
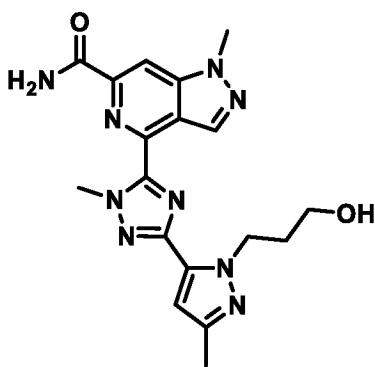




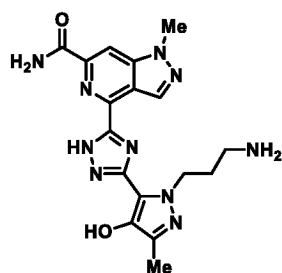








И



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, связываются со STING. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING по сравнению с нативным лигандом. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения

формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и даже более предпочтительно менее чем примерно 0,100 мкМ. В одном воплощении, соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и даже более предпочтительно менее чем примерно 0,100 мкМ, где *in vitro* K_i определяют анализом связывания радиолиганда, таким как сцинтилляционный анализ сближения. В другом воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и даже более предпочтительно менее чем примерно 0,100 мкМ, где *in vitro* K_i определяют посредством сцинтилляционного анализа сближения, включающего стадии:

1) иммобилизацию 100 нМ белка STING на подходящем носителе, например 20 мкг стрептавидин-поливинилтолуоловых (SA-PVT) гранулах, в подходящем буфере, который возможно содержит 150 мМ NaCl, 25 мМ Hepes (pH 7,5), 0,1 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), 1 мМ DTT (дителиотрентол), 0,005% (об./об.) Tween-20 и 1% (об./об.) DMSO (диметилсульфоксид);

2) добавление соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в серии трехкратных разведений, начиная с концентрации 100 мкМ, и обеспечение достижения равновесия при комнатной температуре, например, в течение 20 минут;

3) добавление ^3H -сGAMP в концентрации 100 нМ;

4) нормализацию по соединению положительного контроля, которое полностью блокирует связывание ^3H -сGAMP, и отрицательному контролю DMSO; и

5) определение K_i в отношении конкурентного связывания на основании значений IC_{50} с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа;

где указанный белок STING представляет собой конструктор STING, состоящий из

остатков 155-341 с усечениями по обоим N- и C-концу, где N-концевые трансмембранные домены были удалены (1-154), также как и C-концевой хвост (342-379), и который был ферментативно биотинилирован с высокой специфичностью по N-концу, например, с помощью биотинлигазы *E. coli* (BirA), с включением высокоаффинного биотинилирующего пептида, например AviTagTM.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют путь STING, включая представителей пути STING, таких как IRF3. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, стимулируют врожденный иммунный ответ. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, индуцируют IFN 1 типа, например IFN β . В одном воплощении соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли индуцируют цитокины, отличные от IFN 1 типа. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют костимулирующие факторы. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, индуцируют IFN 1 типа и другие цитокины и активируют костимулирующие факторы.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически

приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 10 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем анализа, отслеживающего фосфорилирование IRF3, такого как THP-1 клеточный анализ ELISA. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (IIIB), (IIIC) или (IIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 10 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем отслеживания фосфорилирования IRF3 с использованием THP-1 клеточного анализа ELISA, который включает следующие стадии:

1) культивирование клеток THP-1 в среде RPMI с 2 mM L-глутамина, 10%-ной фетальной бычьей сывороткой и 0,5% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин) и инкубирование, например, в течение ночи при 37°C, 5% CO₂;

2) добавление соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его соль были разбавлены в среде RPMI, и инкубирование, например, в течение 3 часов;

3) лизис клеток в буфере RIPA, перенос аликвоты лизата на планшеты, покрытые иммобилизованным мышинным антителом против IRF-3 человека и инкубирование, например, при 4°C в течение 16 часов;

4) добавление детектирующего крысиного антитела против фосфо-IRF3 и дополнительное инкубирование, например, в течение 1,5 часов;

5) добавление связанного с пероксидазой хрена (HRP) вторичного антитела и дополнительное инкубирование, например, в течение 30 минут;

6) генерирование люминесцентного сигнала с помощью люминесцентного реагента; и

7) нормализацию сигнала к виду “% эффекта” с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно что он дает максимальный сигнал фосфорилированного IRF3, и DMSO в качестве отрицательного контроля.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI),

(VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 10 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем анализа, который отслеживает индуцирование интерферона-β, такого как анализ THP-1 SG репортерной клеточной линии. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 10 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем отслеживания индуцирования интерферона-β с использованием анализа THP-1 SG репортерной клеточной линии, который включает следующие стадии:

1) культивирование клеток THP-1 ISG в среде RPMI с 2 мМ L-глутамина, 10%-ной фетальной бычьей сывороткой и 0,5% Pen-Strep в присутствии гигромицина В и зеоцина;

2) добавление соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его соль были разбавлены в среде RPMI, и инкубирование, например, в течение 24 часов;

3) добавление люминесцентного реагента к аликвоте супернатанта от центрифугированных клеток; и

4) измерение люминесцентного сигнала и его нормализацию к виду “% эффекта” с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно что он дает максимальный сигнал люциферазы, и DMSO в качестве отрицательного контроля.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 15 мкМ или менее, предпочтительно примерно 1 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 0,5 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 0,1 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем анализа, который отслеживает индуцирование интерферона-β в

моноклеарных клетках периферической крови (PBMC), такого как анализ HTRF IFN β . В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 15 мкМ или менее, предпочтительно примерно 1 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 0,5 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 0,1 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем отслеживания индуцирования интерферона- β в PBMC с использованием анализа HTRF IFN β , который включает:

1) высевание клеток PBMC в среде RPMI и инкубирование, например, при 37°C в течение ночи;

2) добавление соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его соль были разбавлены в среде RPMI, и инкубирование, например, в течение дополнительных 4 часов;

3) сбор среды после центрифугирования, например, при 1500 x g в течение 5 минут;

4) смешивание аликвоты среды с антительным реагентом из анализа HTRF IFN β и объединение с ассоциированными с этим анализом антителами, например, в соотношении 2:1;

5) измерение сигнала FRET, например, с использованием ридера для микропланшетов BMG Pherastar (соотношение 665 нм/620 нм); и

6) нормализацию сигнала к виду “% эффекта” с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно что он дает максимальный сигнал люциферазы, и DMSO в качестве отрицательного контроля;

где PBMC выделяли из препарата лейкопак свежей цельной крови человека, используя равные объемы забуференного фосфатом солевого раствора и 2%-ной фетальной бычьей сыворотки, среды с градиентом плотности, например LymphoprepTM, и центрифугирование; и

где PBMC были получены от одного донора-человека, подтвержденного как дикий тип в отношении STING.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически

приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 5 мкМ или менее, предпочтительно примерно 1 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 0,5 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 0,1 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем анализа, который отслеживает фосфорилирование IRF3 в моноклеарных клетках периферической крови (PBMCs), такого как анализ фосфо-IRF3. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING с *in vitro* EC₅₀ примерно 5 мкМ или менее, предпочтительно примерно 1 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 0,5 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 0,1 мкМ или менее, где *in vitro* EC₅₀ определяют путем отслеживания фосфорилирования IRF3 в моноклеарных клетках периферической крови (PBMC) с использованием анализа фосфо-IRF3, который включает:

- 1) культивирование клеток PBMC в среде RPMI и инкубирование, например, при 37°C в течение ночи в атмосфере 5% CO₂;
- 2) добавление соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его соль были разбавлены в среде RPMI, и инкубирование, например, в течение дополнительных 4 часов;
- 3) лизис клеток в буфере RIPA, перенос аликвоты лизата на планшеты, покрытые иммобилизованным мышинным антителом против IRF-3 человека и инкубирование, например, при 4°C в течение 16 часов;
- 4) добавление детектирующего крысиного антитела против фосфо-IRF3 и дополнительное инкубирование, например, в течение 1,5 часов;
- 5) добавление связанного с HRP вторичного антитела и дополнительное инкубирование, например, в течение 30 минут;
- 6) генерирование люминесцентного сигнала с помощью люминесцентного реагента; и
- 7) нормализацию сигнала к виду “% эффекта” с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно что он дает максимальный сигнал люциферазы, и DMSO в качестве отрицательного контроля;

где PBMC выделяли из препарата лейкопак свежей цельной крови человека, используя равные объемы забуференного фосфатом солевого раствора и 2%-ной

фетальной бычьей сыворотки, среды с градиентом плотности, например Lymphoprep™, и центрифугирование; и

где PBMC были получены от одного донора-человека, подтвержденного как дикий тип в отношении STING.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются с STING с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и даже более предпочтительно менее чем примерно 0,100 мкМ и активируют STING с *in vitro* EC_{50} примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 10 мкМ или менее, где *in vitro* EC_{50} определяют путем анализа, отслеживающего фосфорилирование IRF3.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и даже более предпочтительно менее чем примерно 0,100 мкМ и активируют STING с *in vitro* EC_{50} примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 10 мкМ или менее, где *in vitro* EC_{50} определяют путем анализа, отслеживающего индукцию интерферона- β .

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и даже более предпочтительно менее чем примерно 0,100 мкМ и активируют STING с *in vitro* EC_{50} примерно 15 мкМ или менее, предпочтительно примерно 1 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 0,5 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 0,1 мкМ или менее, где *in vitro* EC_{50} определяют

путем анализа, отслеживающего индукцию интерферона- β в мононуклеарных клетках периферической крови.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемые соли, конкурентно связываются со STING с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и даже более предпочтительно менее чем примерно 0,100 мкМ и активируют STING с *in vitro* EC_{50} примерно 5 мкМ или менее, предпочтительно примерно 1 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 0,5 мкМ или менее и наиболее предпочтительно примерно 0,1 мкМ или менее, где *in vitro* EC_{50} определяют путем анализа, отслеживающего фосфорилирование IRF3 в мононуклеарных клетках периферической крови.

Дополнительные воплощения по изобретению включают фармацевтическую композицию, содержащую соединение или соль, как они описаны здесь, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Возможно, такие композиции могут содержать соединение или соль, как они описаны здесь, которое(ая) является компонентом конъюгата антитело-лекарственное средство; и/или могут содержать соединение или соль как они описаны здесь, которое(ая) является компонентом системы доставки на основе частиц.

Также в изобретение включен способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. В этом способе может быть использовано соединение или соль, как описано здесь, в качестве компонента конъюгата антитело-лекарственное средство или в качестве компонента системы доставки на основе частиц. В таких воплощениях аномальный рост клеток может представлять собой рак. Если аномальный рост клеток представляет собой рак, то рак, подлежащий лечению, может представлять собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, меланому кожи или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, рак фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак

эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза. В одном воплощении рак представляет собой рак мочевого пузыря. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC). В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC). В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой неметастатическую уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой метастатическую уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой неуротелиальную карциному. В одном воплощении млекопитающим является человек.

Также в изобретение включен способ лечения воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и инфекционных заболеваний у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. В этом способе может быть использовано соединение или соль, как описано здесь, в качестве компонента конъюгата антитело-лекарственное средство или в качестве компонента системы доставки на основе частиц. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения воспалительных заболеваний у млекопитающего. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения аллергических заболеваний. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения инфекционных заболеваний. В одном воплощении млекопитающее представляет собой человека.

Также в изобретение включено применение соединения или соли, как описано здесь, для изготовления лекарственного средства, полезного для лечения аномального роста клеток у млекопитающего. В таких воплощениях аномальный рост клеток может представлять собой рак. Если аномальный рост клеток представляет собой рак, то рак,

подлежащий лечению, может представлять собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, меланому кожи или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, рак фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, рак почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза. В одном воплощении рак представляет собой рак мочевого пузыря. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC). В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC). В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой неметастатическую уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой метастатическую уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой неуротелиальную карциному. В одном воплощении млекопитающим является человек.

Кроме того, воплощения изобретения включают те, в которых предложен способ повышения активности STING у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь; и/или способ повышения уровней интерферона-бета у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь.

Также дополнительные воплощения изобретения включают те, в которых предложен способ активации STING у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. Также предложен способ стимулирования врожденного иммунного ответа у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему

эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. В одном воплощении млекопитающим является человек.

Определения

Если не оговорено особо, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, рассматриваемые ниже. Переменные, определенные в этом разделе, такие как R, X, n и тому подобные, приведены только в качестве ссылки в этом разделе и не предназначены иметь то же значение, когда могут быть использованы за пределами этого раздела определений. Кроме того, многие из определенных здесь групп могут быть возможно замещены. Перечень типичных заместителей в этом разделе определений является иллюстративным и не предназначен для ограничения заместителей, определенных в этом описании и формуле изобретения.

«Алкенил» относится к алкильной группе, как определено здесь, состоящей по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной двойной углерод-углеродной связи. Типичные примеры включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и тому подобное, но не ограничиваются ими. «Алкенилен» относится к двухвалентной форме алкенила.

«Алкокси» относится к -О-алкилу, где алкил предпочтительно представляет собой C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂ или C₁алкил.

«Алкил» относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, включающему группы с прямой и разветвленной цепью из 1-20 атомов углерода («(C₁-C₂₀)алкил»), предпочтительно 1-12 атомов углерода («(C₁-C₁₂)алкил»), более предпочтительно 1-8 атомов углерода («(C₁-C₈)алкил»), или 1-6 атомов углерода («(C₁-C₆)алкил»), или 1-4 атомов углерода («(C₁-C₄)алкил»). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, 2-пропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Типичные группы заместителей включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидроксигруппы, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, нитро, силил, amino и -NR^xR^y, где R^x и R^y представляют собой, например, водород, алкил, циклоалкил, арил, карбонил, ацетил, сульфонил, трифторметансульфонил и, взятые вместе, пяти- или шестичленное гетероалициклическое кольцо. «Галогеналкил», например (C₁-

C₈)галогеналкил, относится к алкилу, имеющему один или более чем один галогеновый заместитель. «Алкилен» относится к двухвалентной форме алкила.

«Алкинил» относится к алкильной группе, как определено здесь, состоящей по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной тройной углерод-углеродной связи. Типичные примеры включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и тому подобное, но не ограничиваются ими. «Алкинилен» относится к двухвалентной форме алкинила.

«Амино» относится к группе $-NR^xR^y$, где R^x и R^y оба представляют собой водород, т.е. $-NH_2$.

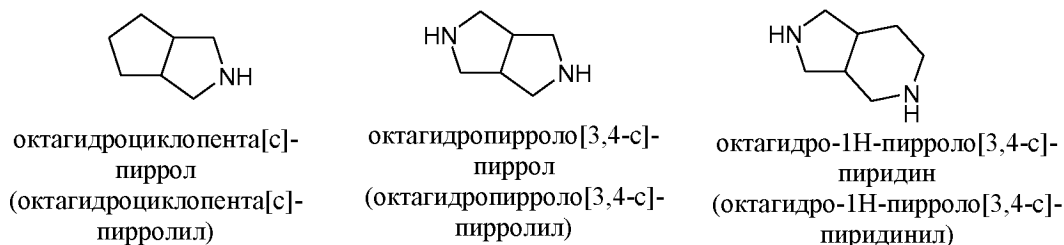
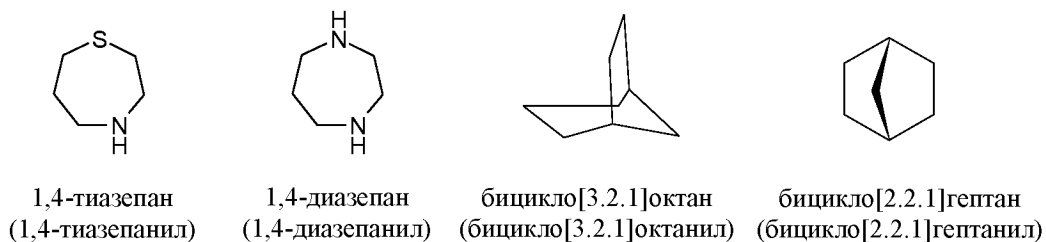
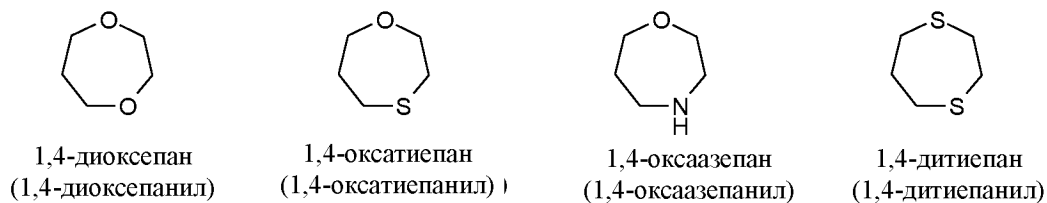
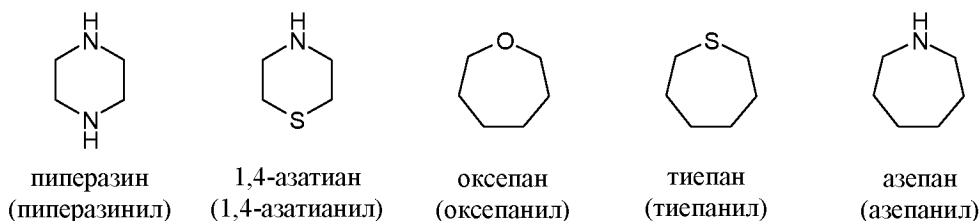
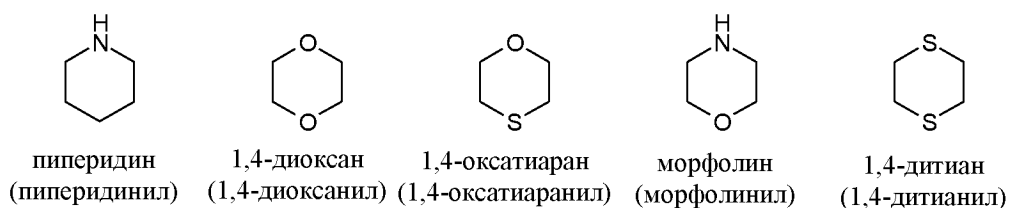
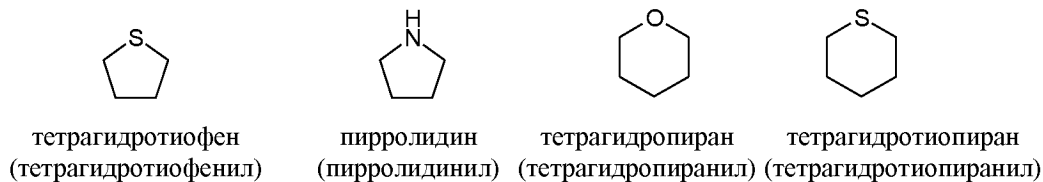
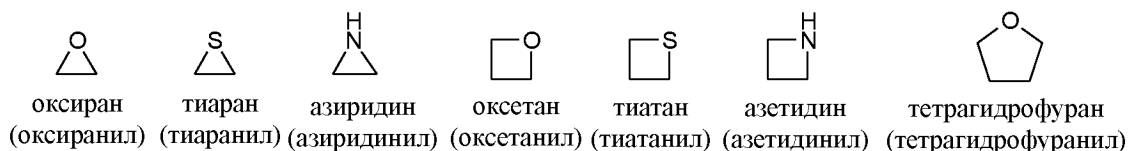
«Циано» относится к группе $-C\equiv N$. Циано может быть выражен в виде CN.

Термин «циклоалкил», как определено здесь, относится к неароматической моноциклической конденсированной или мостиковой бициклической или трициклической карбоциклической кольцевой группе, содержащей, в некоторых воплощениях, от трех до десяти атомов углерода. Как определено здесь, циклоалкильная группа может возможно содержать одну или две двойные связи. Термин «циклоалкил» также включает спироциклические карбоциклические группы, в том числе многокольцевые системы, соединенные общим атомом. Термины «C₃-C₁₀циклоалкил», «C₃-C₇циклоалкил», «C₃-C₆циклоалкил», «C₃-C₅циклоалкил», «C₃-C₄циклоалкил» и «C₅-C₇циклоалкил» содержат от трех до десяти, от трех до семи, от трех до шести, от трех до пяти, от трех до четырех и от пяти до семи атомов углерода, соответственно. Циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, цикlopентенил, циклогексенил, октагидропенталенил, октагидро-1H-инденил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[5.2.0]нонанил, адамантанил, циклогексадиенил, адамантанил, циклогептанил, циклогепатриенил и тому подобное. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные группы заместителей включают алкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидроксильную, алкоксильную, арилоксильную, меркапто-, алкилтио-, арилтио-, циано-, галоген-, карбонильную, тиокарбонильную, C-карбоксильную, O-карбоксильную, O-карбамильную, N-карбамильную, C-амидо-, N-амидо-, нитро- и амино-.

«Галоген» или префикс «галогено» относится к фтору, хлору, бром и йоду. Предпочтительно галоген относится к фтору или хлору.

«Гетероатом» относится к атому, выбранному из группы, состоящей из O, N, Si, S и P, и где атомы азота и серы могут быть возможно окислены.

Термин «гетероцикл», как определено здесь, относится к неароматической моноциклической конденсированной или мостиковой бициклической, трициклической или спироциклической кольцевой группе, содержащей в некоторых воплощениях всего от трех до десяти кольцевых атомов, от трех до семи кольцевых атомов, или от четырех до шести кольцевых атомов, где один, один или два, от одного до трех или от одного до четырех кольцевых атома являются гетероатомами. Указанные гетероатомы независимо выбраны из азота, кислорода и серы, и где атом серы может быть возможно окислен с одним или двумя атомами кислорода, при этом оставшиеся кольцевые атомы являются атомами углерода, при условии что такие кольцевые системы не могут содержать два соседних атома кислорода или два соседних атома серы. Гетероциклическое кольцо также может быть замещено группой оксо ($=O$) по любому доступному атому углерода. Кольца также могут иметь одну или более двойных связей. Кроме того, такие группы могут быть связаны с остальной частью соединения согласно раскрытым здесь воплощениям либо через атом углерода, либо через гетероатом, если это возможно. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения:



Гетероциклическая группа может быть замещенной. Типичные группы заместителей включают алкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидроксиль, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил,

тиокарбонил, С-карбокси, О-карбокси, О-карбамил, N-карбамил, С-амидо, N-амидо, нитро и amino.

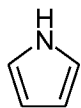
«Гидрокси» или «гидроксил» относится к группе -ОН.

«Арил» или «ароматический» относятся к возможно замещенной моноциклической, биарильной или конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системе, обладающей хорошо известными характеристиками ароматичности, где по меньшей мере одно кольцо содержит полностью сопряженную пи-электронную систему. Обычно арильные группы содержат от 6 до 20 атомов углерода («С₆-С₂₀арил») в качестве членов кольца, от 6 до 14 атомов углерода («С₆-С₁₄арил») или более предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода («С₆-С₁₂арил»). Конденсированные арильные группы могут включать арильное кольцо (например фенильное кольцо), конденсированное с другим арильным кольцом или конденсированное с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Точкой присоединения к основной молекуле на таких конденсированных арильных кольцевых системах может быть атом С ароматической части или атом С или N неароматической части кольцевой системы. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тетрагидронафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной, как дополнительно описано здесь.

Подобным образом, «гетероарил» или «гетероароматический» относятся к моноциклической, гетеробиарильной или конденсированной бициклической или полициклической кольцевым системам, обладающим хорошо известными характеристиками ароматичности, которые содержат определенное количество кольцевых атомов и включают по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве члена кольца в ароматическом кольце. Включение гетероатома делает возможной ароматичность 5-членных колец, а также 6-членных колец. Обычно гетероарильные группы содержат от 5 до 20 кольцевых атомов («5-20-членный гетероарил»), предпочтительно от 5 до 14 кольцевых атомов («5-14-членный гетероарил») или более предпочтительно от 5 до 12 кольцевых атомов («5-12-членный гетероарил»). Гетероарильные кольца присоединены к основной молекуле через кольцевой атом гетероароматического кольца, так чтобы ароматичность сохранялась. Так, 6-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом С, в то время как 5-членные гетероарильные кольца могут быть

присоединены к основной молекуле через кольцевой атом С или N. Примеры незамещенных гетероарильных групп часто включают, без ограничения, пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, изотиазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, бензофуран, бензотиофен, индол, бензимидазол, индазол, хинолин, изохинолин, пурин, триазин, нафтиридин и карбазол. В частых предпочтительных воплощениях 5- или 6-членные гетероарильные группы выбраны из группы, состоящей из колец пирролила, фуранила, тиофенила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила, тиазолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной, как дополнительно описано здесь.

Иллюстративные примеры моноциклических гетероарильных групп включают, без ограничения:



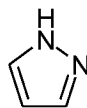
пиррол
(пирролил)



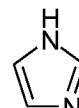
фуран
(фуранил)



тиофен
(тиофенил)



пиразол
(пиразолил)



имидазол
(имидазолил)



изоксазол
(изоксазолил)



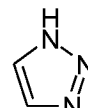
оксазол
(оксазолил)



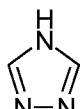
изотиазол
(изотиазолил)



тиазолил
(тиазолил)



1,2,3-триазол
(1,2,3-триазолил)



1,3,4-триазол
(1,3,4-триазолил)



1-окса-2,3-дiazол
(1-окса-2,3-дiazолил)



1-окса-2,4-дiazол
(1-окса-2,4-дiazолил)



1-окса-2,5-дiazол
(1-окса-2,5-дiazолил)



1-окса-3,4-дiazол
(1-окса-3,4-дiazолил)



1-тия-2,3-дiazол
(1-тия-2,3-дiazолил)



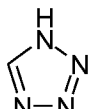
1-тия-2,4-дiazол
(1-тия-2,4-дiazолил)



1-тия-2,5-дiazол
(1-тия-2,5-дiazолил)



1-тия-3,4-дiazол
(1-тия-3,4-дiazолил)



тетразол
(тетразолил)



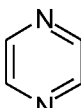
пиридин
(пиридинил)



пиридазин
(пиридазинил)

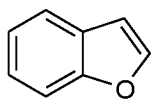


пиримидин
(пиримидинил)

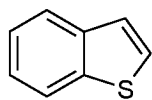


пиразин
(пиразинил)

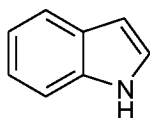
Иллюстративные примеры гетероарильных групп из конденсированных колец включают, без ограничения:



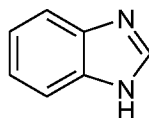
бензофуран
(бензофуранил)



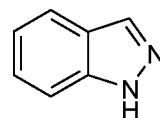
бензотиофен
(бензотиофенил)



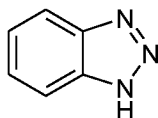
индол
(индолил)



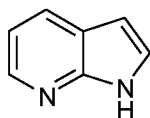
бензимидазол
(бензимидазолил)



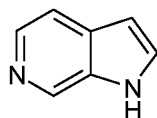
индазол
(индазолил)



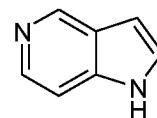
бензотриазол
(бензотриазолил)



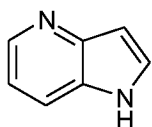
пирроло[2,3-b]пиридин
(пирроло[2,3-b]пиридинил)



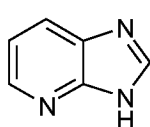
пирроло[2,3-c]пиридин
(пирроло[2,3-c]пиридинил)



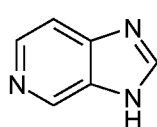
пирроло[3,2-c]пиридин
(пирроло[3,2-c]пиридинил)



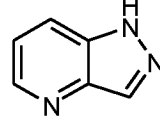
пирроло[3,2-b]пиридин
(пирроло[3,2-b]пиридинил)



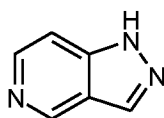
имидазо[4,5-b]пиридин
(имидазо[4,5-b]пиридинил)



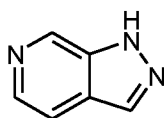
имидазо[4,5-c]пиридин
(имидазо[4,5-c]пиридинил)



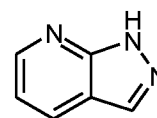
пиразоло[4,3-d]пиридин
(пиразоло[4,3-d]пиридинил)



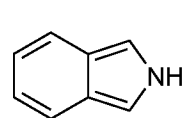
пиразоло[4,3-c]пиридин
(пиразоло[4,3-c]пиридинил)



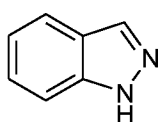
пиразоло[3,4-c]пиридин
(пиразоло[3,4-c]пиридинил)



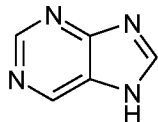
пиразоло[3,4-b]пиридин
(пиразоло[3,4-b]пиридинил)



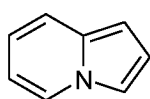
изоиндол
(изоиндолил)



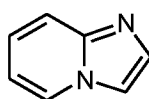
индазол
(индазолил)



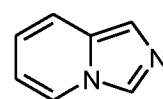
пурин
(пуринил)



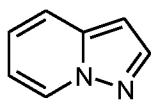
индолизин
(индолизинил)



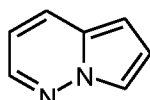
имидазо[1,2-a]пиридин
(имидазо[1,2-a]пиридинил)



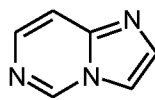
имидазо[1,5-a]пиридин
(имидазо[1,5-a]пиридинил)



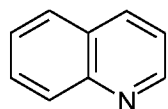
пиразоло[1,5-a]пиридин
(пиразоло[1,5-a]пиридинил)



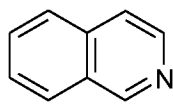
пирроло[1,2-b]пиридазин
(пирроло[1,2-b]пиридазинил)



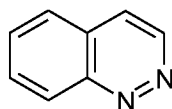
имидазо[1,2-c]пиридин
(имидазо[1,2-c]пиридинил)



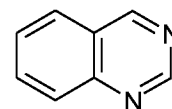
хинолин
(хинолинил)



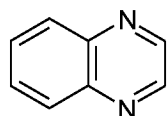
изохинолин
(изохинолинил)



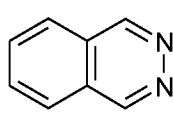
циннолин
(циннолинил)



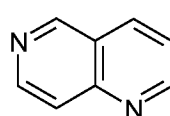
хиназолин
(хиназолинил)



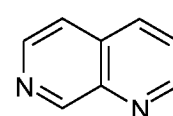
хиноксалин
(хиноксалинил)



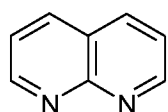
фталазин
(фталазинил)



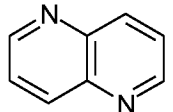
1,6-нафтиридин
(1,6-нафтиридирил)



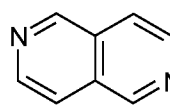
1,7-нафтиридин
(1,7-нафтиридирил)



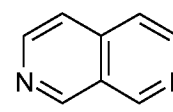
1,8-нафтиридин
(1,8-нафтиридирил)



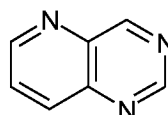
1,5-нафтиридин
(1,5-нафтиридирил)



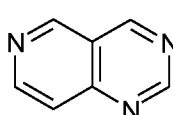
2,6-нафтиридин
(2,6-нафтиридирил)



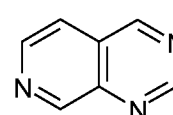
2,7-нафтиридин
(2,7-нафтиридирил)



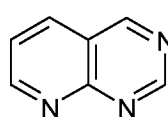
пиридо[3,2-d]пиримидин
(пиридо[3,2-d]пиримидинил)



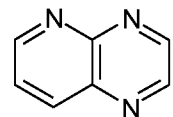
пиридо[4,3-d]пиримидин
(пиридо[4,3-d]пиримидинил)



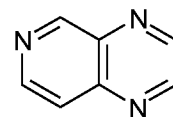
пиридо[3,4-d]пиримидин
(пиридо[3,4-d]пиримидинил)



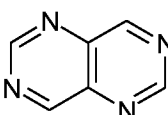
пиридо[2,3-d]пиримидин
(пиридо[2,3-d]пиримидинил)



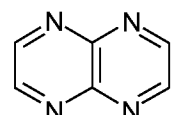
пиридо[2,3-b]пиразин
(пиридо[2,3-b]пиразинил)



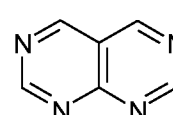
пиридо[3,4-b]пиразин
(пиридо[3,4-b]пиразинил)



пиримидо[5,4-d]пиримидин
(пиримидо[5,4-d]пиримидинил)



пиразино[2,3-b]пиразин
(пиразино[2,3-b]пиразинил)



пиримидо[4,5-d]пиримидин
(пиримидо[4,5-d]пиримидинил)

Арильные и гетероарильные группировки, описанные здесь как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами заместителей, которые выбраны независимо, если не указано иное. Общее количество групп заместителей может равняться общему количеству атомов водорода в арильной, гетероарильной или гетероциклической группировке, если такое замещение имеет химический смысл и ароматичность сохраняется в случае арильных и гетероарильных колец. Возможно замещенные арильные, гетероарильные или гетероциклические группы обычно содержат от 1 до 5 возможных заместителей, иногда от 1 до 4 возможных заместителей, предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей или более предпочтительно 1-2

возможных заместителя. Типичные группы заместителей включают алкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидроксильную, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, С-карбоксы, О-карбоксы, О-карбамил, N-карбамил, С-амидо, N-амидо, нитро и амино.

«*In vitro*» относится к процедурам, проводимым в искусственной окружающей среде, в такой как, например, тест-пробирка или культуральная среда, без ограничения.

«*In vivo*» относится к процедурам, проводимым в живом организме, таком как мышь, крыса, кролик и/или человек, без ограничения.

«Возможный» или «возможно» означает, что описываемые далее случаи или обстоятельство могут, но не обязательно, иметь место, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда это не происходит. Например, «гетероциклическая группа, возможно замещенная алкильной группой» означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно, и описание включает ситуации, когда гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и ситуации, когда гетероциклическая группа не замещена алкильной группой.

«Организм» относится к любому живому существу, состоящему по меньшей мере из одной клетки. Живой организм может быть простым, таким как, например, одиночная эукариотическая клетка, или сложным, таким как млекопитающее, включая человека.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к инертному веществу, добавляемому в фармацевтическую композицию для дальнейшего облегчения введения соединения. Примеры эксципиентов включают, без ограничения, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и виды крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства исходного соединения. Такие соли включают:

(1) соли присоединения кислот, которые могут быть получены посредством взаимодействия свободного основания исходного соединения с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота и тому подобными, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, D- или L-яблочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота,

лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота и тому подобными; или

(2) соли, образуемые, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координирован с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглукламин, триалкилламмоний и тому подобным.

«Фармацевтическая композиция» относится к смеси одного или более чем одного соединения, описанного здесь, или его физиологически/фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарств с другими химическими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Назначение фармацевтической композиции состоит в том, чтобы облегчить введение соединения в организм.

Используемый здесь термин «физиологически/фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения в организме и не подавляет биологическую активность и свойства введенного соединения.

«Терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству вводимого соединения, которое облегчит до некоторой степени один или более чем один симптом расстройства, которое лечат. Применительно к лечению рака терапевтически эффективное количество относится к такому количеству, которое оказывает по меньшей мере один из следующих эффектов:

- 1) уменьшение размера опухоли;
- 2) подавление (то есть замедление до некоторой степени, предпочтительно остановка) метастазирования опухоли;
- 3) подавление до некоторой степени (то есть замедление до некоторой степени, предпочтительно остановка) роста опухоли, и
- 4) облегчение до некоторой степени (или, предпочтительно, устранение) одного или более чем одного симптома, ассоциированного с раком.

«Лечить», «лечение» и «излечение» относятся к способу облегчения или устранения клеточного нарушения и/или сопутствующих ему симптомов. Что касается, в частности, рака, эти термины просто означают, что ожидаемая продолжительность жизни человека, пораженного раком, будет увеличена или что один или более чем один симптом заболевания будет уменьшен.

Белок-стимулятор генов интерферона (STING) функционирует как сенсор цитозольной ДНК и как адаптерный белок в передаче сигналов интерферона 1 типа. Термины «STING» и «стимулятор генов интерферона» относятся к любой форме белка STING, а также к его вариантам, изоформам и видовым гомологам, сохраняющим по меньшей мере часть активности STING. Если не указано иное, например путем конкретной ссылки на STING человека, STING включает все виды млекопитающих с нативной последовательностью STING, т.е. человека, обезьяну и мышь.

Используемый здесь термин «активатор STING» или «агонист STING» относится к соединению, которое при связывании: (1) стимулирует или активирует STING и индуцирует передачу сигнала по ходу транскрипции, характеризующуюся активацией молекул, ассоциированных с функцией STING; (2) усиливает, увеличивает, способствует, индуцирует или пролонгирует активность, функцию или присутствие STING, или (3) усиливает, увеличивает, способствует или индуцирует экспрессию STING. Такие действия включают, без ограничения, прямое фосфорилирование STING, IRF3 и/или NF-κB и могут также вовлекать STAT6. Активация пути STING приводит, например, к увеличению продукции интерферонов типа 1 (в основном IFN-α и IFN-β) и экспрессии интерферон-стимулируемых генов (Chen H, *et al.* “Activation of STAT6 by STING is Critical for Antiviral Innate Immunity”. *Cell*, 2011, vol 14: 433-446; и Liu S-Y., *et al.* “Systematic identification of type I and type II interferon-induced antiviral factors”. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012: vol 109 4239-4244).

Используемый здесь термин «STING-модулированный» относится к состоянию, на которое влияет STING непосредственно или через пути STING, включающему, без ограничения, воспалительные заболевания, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак, а также адъюванты вакцин.

Подробное описание изобретения

Общие схемы синтеза соединений по изобретению можно найти в данном описании в разделе «Примеры».

Если не оговорено особо, все ссылки в данном документе на соединения по изобретению включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы, а также на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая их таутомеры, полиморфы, стереоизомеры и меченые изотопами варианты.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли оснований (включая дисоли).

Подходящие соли присоединения кислот образованы из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, хибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изэтионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Подходящие соли оснований образованы из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка. Для обзора подходящих солей см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению может быть легко получена посредством смешивания растворов соединения и требуемых кислоты или основания, как целесообразно. Соль может выпадать в осадок из раствора и может быть собрана посредством фильтрации или может быть выделена посредством выпаривания растворителя. Степень ионизации соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин «сольват» используют здесь для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более чем одну молекулу фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин «гидрат» используют, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, в которых растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопами, например, D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO (диметилсульфоксид).

Также в объем изобретения включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения типа «лекарственное средство-хозяин», в которых в отличие от вышеупомянутых сольватов лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы

лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут находиться в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов см. J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (август 1975), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Также в объем изобретения входят полиморфы, пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры) соединений по изобретению.

Производные соединений по изобретению, которые сами могут обладать небольшой фармакологической активностью или не иметь ее вовсе, но при введении пациенту могут превращаться в соединения по изобретению, например посредством гидролитического расщепления. Такие производные называют «пролекарствами». Дополнительную информацию о применении пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), описания которых включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут быть получены, например, посредством замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, на определенные группировки, известные специалистам в данной области техники как «прогруппировки», как описано, например, в "Design of Prodrugs" by Н Bundgaard (Elsevier, 1985), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Некоторые примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

- 1) когда соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты - (COOH), его сложный эфир, например, замена водорода на (C₁-C₈)алкил;
- 2) когда соединение содержит функциональную группу спирта (-OH), его простой эфир, например, замена водорода на (C₁-C₆)алканоилоксиметил; и
- 3) когда соединение содержит первичную или вторичную аминогруппу (-NH₂ или -NHR, где R не является H), его амид, например, замена одного или обоих атомов водорода на (C₁-C₁₀)алканоил.

Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с приведенными выше примерами и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеупомянутых ссылках.

Наконец, некоторые соединения по изобретению сами могут действовать в качестве пролекарств других соединений по изобретению.

Соединения по изобретению, содержащие один или более чем один асимметрический атом углерода и/или фосфора, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединения по настоящему изобретению имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения обладают двумя или более хиральными центрами, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Аналогичным образом, если соединение по изобретению содержит циклопропильную группу или другую циклическую группу, где существует хиральность, и алкенильную или алкениленовую группу, возможны геометрические *цис/транс* (или *Z/E*) изомеры. Когда соединение содержит, например, кето- или оксимную группу или ароматическую группировку, может иметь место таутомерная изомерия («таутомерия»). Одно соединение может проявлять более одного типа изомерии.

В объем изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и смеси одного или более чем одного из них. Также включены соли присоединения кислот или соли оснований, в которых противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемические, например DL-тартрат или DL-аргинин.

Цис/транс-изомеры могут быть разделены посредством обычных методов, хорошо известных специалистам в данной области техники, например посредством хроматографии и фракционной кристаллизации.

Общепринятые методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например

спиртом, или в случае, когда соединение содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, например, винной кислотой или 1-фенилэтиламином. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Стереοизомерные конгломераты могут быть разделены традиционными методиками, известными специалистам в данной области техники; см., например, «Stereochemistry of Organic Compounds» EL Eliel (Wiley, New York, 1994), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Изобретение также включает меченые изотопами соединения по изобретению, в которых один или более чем один атом заменен атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S . Некоторые меченные изотопами соединения по изобретению, например соединения, включающие радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях по распределению лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, ^3H , и углерод-14, ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду легкости их включения и доступности готовых средств обнаружения. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, ^2H , может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например увеличенным временем полувыведения *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным. Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно в исследованиях методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования занятости рецепторов субстратом.

Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным здесь, при использовании соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в других

случаях.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть получены, например, в виде твердых спрессованных масс, порошков или пленок посредством использования таких способов, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Для этой цели может быть использована микроволновая или радиочастотная сушка.

Соединения могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или более чем одним другим соединением по изобретению. Как правило, их будут вводить в виде композиции в сочетании с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Термин «эксципиент» используют здесь для описания любого ингредиента, отличного от соединения(й) по изобретению. Выбор эксципиента в большой степени будет зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Описанные здесь композиции могут быть введены в организм хозяина либо отдельно, либо в сочетании с фармацевтически приемлемым эксципиентом в количестве, достаточном для индукции, модификации или стимуляции соответствующего иммунного ответа. Иммунный ответ может включать, без ограничения, специфический иммунный ответ, неспецифический иммунный ответ, как специфический, так и неспецифический ответ, врожденный ответ, первичный иммунный ответ, приобретенный иммунитет, вторичный иммунный ответ, иммунологическую память, активацию иммунных клеток, пролиферацию иммунных клеток, дифференцировку иммунных клеток и экспрессию цитокинов. В некоторых воплощениях композиции вводят вместе с одной или более чем одной дополнительной композицией, включая вакцины, предназначенные для стимуляции иммунного ответа на один или более чем один заранее определенный антиген; адъюванты; антагонисты сигнальных путей CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4) и PD-1 (белок программируемой клеточной смерти 1), липиды, липосомы, химиотерапевтические агенты, иммуномодулирующие клеточные линии и так далее.

В некоторых аспектах изобретения описанные здесь способы дополнительно включают стадию лечения субъекта дополнительной формой терапии. В некоторых аспектах дополнительная форма терапии представляет собой дополнительную противораковую терапию, включая химиотерапию, облучение, хирургическое

вмешательство, гормональную терапию и/или дополнительную иммунотерапию, но не ограничиваясь ими.

Раскрытые соединения-модуляторы STING можно вводить в качестве стартового лечения или для лечения видов рака, которые невосприимчивы к традиционным видам терапии. Кроме того, раскрытые соединения-модуляторы STING могут быть использованы в комбинации с другими видами терапии (например удалением хирургическим путем, облучением, дополнительными противоопухолевыми препаратами и так далее), чтобы таким образом вызвать дополнительные или усиленные терапевтические эффекты и/или снизить цитотоксичность некоторых противоопухолевых агентов. Соединения-модуляторы STING по изобретению могут быть введены совместно, или приготовлены в виде препарата вместе с дополнительными агентами, или приготовлены в виде препарата для последовательного введения с дополнительными агентами в любом порядке.

Соединения-модуляторы STING по изобретению могут быть использованы в комбинации с другими терапевтическими агентами, включая терапевтические антитела, ADC (конъюгаты антитело-лекарственное средство), иммуномодуляторы, цитотоксические агенты и цитостатические агенты, но не ограничиваясь ими. Цитотоксический эффект относится к истощению, удалению и/или уничтожению клеток-мишеней (то есть опухолевых клеток). Цитотоксический агент относится к агенту, который оказывает цитотоксическое и/или цитостатическое действие на клетку. Цитостатический эффект относится к подавлению пролиферации клеток. Цитостатический агент относится к агенту, который оказывает цитостатическое действие на клетку, тем самым подавляя рост и/или разрастание определенной субпопуляции клеток (то есть опухолевых клеток). Иммуномодулирующий агент относится к агенту, который стимулирует иммунный ответ посредством выработки цитокинов и/или антител и/или модулирования функции Т-клеток, тем самым подавляя или уменьшая рост субпопуляции клеток (то есть опухолевых клеток) либо непосредственно, либо опосредованно, давая возможность другому агенту быть более эффективным. Соединения по изобретению и один или более других терапевтических агентов могут быть введены как часть одной и той же или отдельных лекарственных форм одними и теми же или разными путями введения и по одним и тем же или разным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой интерферон. Термин «интерферон», или “IFN”, или “INF”, каждый из которых может быть использован взаимозаменяемо, относится к любому члену семейства высокомолекулярных видовых белков, которые ингибируют репликацию вируса и клеточную пролиферацию и модулируют иммунный ответ. Например, человеческие интерфероны делят на три класса: тип I, который включает интерферон-альфа, интерферон-бета и интерферон-омега; тип II, который включает интерферон-гамма; и тип III, который включает интерферон-лямбда. Рекомбинантные формы интерферонов, которые были разработаны и имеются в продаже, охватываются термином «интерферон», используемым здесь. Подтипы интерферонов, такие как химически модифицированные или мутированные интерфероны, также охватываются термином «интерферон», как он используется здесь. Химически модифицированные интерфероны могут включать пегилированные интерфероны и гликозилированные интерфероны. Примеры интерферонов также включают, без ограничения, интерферон-альфа-2a, интерферон-альфа-2b, интерферон-альфа-n1, интерферон-бета-1a, интерферон-бета-1b, интерферон-лямбда-1, интерферон-лямбда-2 и интерферон-лямбда-3. Примеры пегилированных интерферонов включают пегилированный интерферон-альфа-2a и пегилированный интерферон-альфа-2b.

В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антагонист пути CTLA-4. В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антитело против 4-1BB.

Термин «4-1BB антитело», используемый здесь, означает антитело, как определено в настоящем документе, способное связываться с человеческим рецептором 4-1BB (также называемое в настоящем документе «антитело против 4-1BB»). Термины «4-1BB» и «рецептор 4-1BB» используют взаимозаменяемо в настоящей заявке и относятся к любой форме рецептора 4-1BB, а также к его вариантам, изоформам и видовым гомологам, которые сохраняют по меньшей мере часть активности рецептора 4-1BB. Соответственно, связывающая молекула, как определено и раскрыто в настоящем документе, может также связываться с 4-1BB из видов, отличных от человека. В других случаях связывающая молекула может быть полностью специфичной для человеческого 4-1BB и может не проявлять видовые или другие типы перекрестной реактивности. Если не указано иное, например, путем конкретной ссылки на человеческий 4-1BB, 4-1BB включает все виды нативной последовательности 4-1BB млекопитающих, например,

человеческую, собачью, кошачью, лошадиную и бычью. Один репрезентативный белок 4-1BB человека представляет собой белок из 255 аминокислот (номер доступа NM_001561; NP_001552). 4-1BB включает сигнальную последовательность (аминокислотные остатки 1-17), за которой следует внеклеточный домен (169 аминокислот), трансмембранный участок (27 аминокислот) и внутриклеточный домен (42 аминокислоты) (Cheuk ATC *et al.* 2004 Pак Gene Therapy 11: 215-226). Рецептор экспрессируется на клеточной поверхности в мономерной и димерной формах и, вероятно, тримеризуется с лигандом 4-1BB для передачи сигнала. «Агонист 4-1BB», используемый здесь, означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, как определено здесь, которая при связывании с 4-1BB (1) стимулирует или активирует 4-1BB, (2) усиливает, увеличивает, способствует, индуцирует или прологировать активность, функцию или присутствие 4-1BB, или (3) усиливает, увеличивает, способствует или индуцирует экспрессию 4-1BB. Агонисты 4-1BB, полезные в любом способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают моноклональное антитело (mAb) или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с 4-1BB. Альтернативные названия или синонимы для 4-1BB включают CD137 и TNFRSF9. В любом способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, в которых лечат человека, агонисты 4-1BB усиливают 4-1BB-опосредованный ответ. В некоторых воплощениях способа лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению агонисты 4-1BB заметно усиливают ответы цитотоксических Т-клеток, приводя к противоопухолевой активности в нескольких моделях. Человеческий 4-1BB содержит сигнальную последовательность (аминокислотные остатки 1-17), за которой следует внеклеточный домен (169 аминокислот), трансмембранный участок (27 аминокислот) и внутриклеточный домен (42 аминокислоты) (Cheuk ATC *et al.* 2004 Pак Gene Therapy 11: 215-226). Рецептор экспрессируется на клеточной поверхности в мономерной и димерной формах и, вероятно, тримеризуется с лигандом 4-1BB для передачи сигнала. Примеры mAb, которые связываются с человеческим 4-1BB и полезны в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, описаны в US 8337850 и US 20130078240. В некоторых воплощениях антитело против 4-1BB имеет VH, как показано в SEQ ID NO: 17, и VL, как показано в SEQ ID NO: 18 в WO2017/130076.

В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой

антагонист пути PD-1. В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антитело против PD-1. В другом воплощении другой терапевтический агент представляет собой антитело против PD-L1.

Рецептор программируемой гибели 1 (PD-1) и лиганды PD-1 1 и 2 (PD-L1 и PD-L2, соответственно) играют неотъемлемую роль в иммунной регуляции. Экспрессируемый на активированных Т-клетках PD-1 активируется PD-L1 (также известным как B7-H1) и PD-L2, экспрессируемыми стромальными клетками, опухолевыми клетками или теми и другими, инициируя гибель Т-клеток и местную иммуносупрессию (Dong et al. al., Nat Med 1999; 5:1365-69; Freeman et al. J Exp Med 2000; 192:1027-34), потенциально обеспечивая иммунотолерантную среду для развития и роста опухоли. И наоборот, ингибирование этого взаимодействия может усиливать местные Т-клеточные ответы и опосредовать противоопухолевую активность в доклинических моделях животных (Iwai Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:12293-97). Примеры антител против PD-1, которые могут быть использованы в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают BCD-100, камрелизумаб, цемиплимаб, генолимзумаб (CBT-501), MEDI0680, ниволумаб, пембролизумаб, RN888 (см. WO2016/092419), синтилимаб, спартализумаб, STI-A1110, тислелизумаб и TSR-042. В некоторых воплощениях антитело против PD-1 имеет VH, как показано в SEQ ID NO: 4, и VL, как показано в SEQ ID NO: 8 в US10155037. Примеры антител против PD-L1, которые могут быть использованы в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 (MDX-1105) и LY3300054.

В отношении комбинированной терапии, соединения-модуляторы STING вводят в пределах любого промежутка времени, подходящего для проведения намеченной терапии. Таким образом, отдельные агенты могут быть введены по существу одновременно (то есть в составе одного препарата или в пределах минут или часов) или последовательно в любом порядке. Например, лечение одним агентом можно проводить с интервалом примерно 1 год, например с интервалом примерно 10, 8, 6, 4 или 2 месяца, или с интервалом 4, 3, 2 или 1 неделя(и), или с интервалом примерно 5, 4, 3, 2 или 1 сутки(ок).

Раскрытые виды комбинированной терапии могут вызывать синергический терапевтический эффект, то есть эффект, превышающий сумму их индивидуальных эффектов или терапевтических результатов. Например, синергический терапевтический

эффект может быть эффектом по меньшей мере примерно в два раза большим, чем терапевтический эффект, вызываемый отдельным агентом, или сумма терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или по меньшей мере примерно в пять раз большим, или по меньшей мере примерно в десять раз большим, или по меньшей мере примерно в двадцать раз большим, или по меньшей мере примерно в пятьдесят раз большим, или по меньшей мере примерно в сто раз большим. Синергический терапевтический эффект также может наблюдаться как увеличение терапевтического эффекта по меньшей мере на 10% по сравнению с терапевтическим эффектом, вызываемым отдельным агентом, или суммой терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 100%, или более. Синергический эффект также является эффектом, который позволяет снизить дозировку терапевтических агентов, когда их используют в комбинации.

Композиции могут быть введены до, после и/или вместе с дополнительной терапевтической или профилактической композицией или способом лечения. Они включают, без ограничения, костимулирующую молекулу В7, интерлейкин-2, интерферон-7, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), антагонисты CTLA-4, лиганд ОХ-40/ОХ-40, лиганд CD40/CD40, сарграмостим, левамизол, вирус осповакцины, бациллу Кальмета-Герена (БЦЖ), липосомы, квасцы, полный или неполный адъювант Фрейнда, детоксифицированные эндотоксины, минеральные масла, поверхностно-активные вещества, такие как липолецитин, плурононовые полиолы, полианионы, пептиды и масляные или углеводородные эмульсии. Носители для индукции Т-клеточного иммунного ответа, которые предпочтительно стимулируют цитолитический Т-клеточный ответ, а не антительный ответ, являются предпочтительными, хотя также могут быть использованы носители, которые стимулируют оба типа ответа. В случаях, когда агент представляет собой полипептид, может быть введен сам полипептид или полинуклеотид, кодирующий полипептид. Носитель может представлять собой клетку, такую как антигенпрезентирующая клетка (АПК) или дендритная клетка. Антигенпрезентирующие клетки включают такие типы клеток, как макрофаги, дендритные клетки и В-клетки. Другие специализированные антигенпрезентирующие клетки включают моноциты, клетки Купфера маргинальной

зоны, микроглию, клетки Лангерганса, интердигитальные дендритные клетки, фолликулярные дендритные клетки и Т-клетки. Также могут быть использованы факультативные антигенпрезентирующие клетки. Примеры факультативных антигенпрезентирующих клеток включают астроциты, фолликулярные клетки, эндотелий и фибробласты. Носитель может представлять собой бактериальную клетку, которая трансформируется для экспрессии полипептида или для доставки полинуклеотида, который впоследствии экспрессируется в клетках вакцинированного человека. Адьюванты, такие как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, могут быть добавлены для увеличения способности вакцины вызывать, усиливать или пролонгировать иммунный ответ. Дополнительные вещества, такие как цитокины, хемокины и последовательности бактериальных нуклеиновых кислот, такие как CpG, агонист toll-подобного рецептора (TLR) 9, а также дополнительные агонисты TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8, TLR9, включая липопроtein, ЛПС (липополисахарид), монофосфорил-липид А, липотейхоевую кислоту, имиквимод, резиквимод и, кроме того, агонисты гена I, индуцируемого ретиноевой кислотой (RIG-I), такие как поли I:C (полиинозиновая-полицитидиловая кислота), используемые отдельно или в комбинации с описанными композициями, также являются потенциальными адьювантами. Другие типичные примеры адьювантов включают синтетический адьювант QS-21, содержащий гомогенный сапонин, выделенный из коры *Quillaja saponaria* и *Corynebacterium parvum* (McCune et al., Cancer, 1979; 43:1619). Следует понимать, что адьювант подвергают оптимизации. Другими словами, специалист в данной области техники может провести обычный эксперимент, чтобы определить лучший адьювант для использования.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их получения будут совершенно очевидны специалистам в данной области техники. Такие композиции и способы их получения можно найти, например, в «Remington's Pharmaceutical Sciences», 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном воплощении, соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, могут быть введены перорально.

Соединения по изобретению могут быть введены непосредственно в кровоток, в

мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, внутригрудинное, внутричерепное, внутримышечное, внутрипузырное (например в мочевой пузырь), подкожное и внутриопухолевое введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (включая микроигольчатые) инъекторы, безыгольные инъекторы и оборудование для инфузии. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, вводят внутривенно. В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (I), (IA), (IB), (II), (III), (IIIА), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (V), (VA), (VB), (VI), (VIA), (VIB), (VII), (VIIA), (VIIB), (VIIC) или (VIID) или их фармацевтически приемлемую соль, вводят внутрипузырно.

Препараты для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более подходящими в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление в стерильных условиях препаратов для парентерального введения, например посредством лиофилизации, может быть легко осуществлено при использовании стандартных фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений по изобретению, используемых в приготовлении растворов для парентерального введения, может быть увеличена посредством использования соответствующих методик приготовления, таких как включение агентов, увеличивающих растворимость. Препараты для парентерального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают замедленное, продолжительное, прерывистое, контролируемое, направленное и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или

тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаратов включают стенты с лекарственным покрытием и микросферы PLGA (на основе сополимера молочной и гликолевой кислот).

Наночастицы также представляют собой системы доставки лекарств, подходящие для большинства способов введения. На протяжении многих лет для получения наночастиц исследовали различные природные и синтетические полимеры, из которых широко изучены поли(молочная кислота) (PLA), поли(гликолевая кислота) (PGA) и их сополимеры (PLGA) благодаря их биосовместимости и биоразлагаемости. Наночастицы и другие наноносители действуют как потенциальные носители нескольких классов лекарственных средств, таких как противоопухолевые агенты, гипотензивные агенты, иммуномодуляторы и гормоны; и макромолекулы, такие как нуклеиновые кислоты, белки, пептиды и антитела. См., например, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 21:387-422, 2004; Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine I:22-30, 2005.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать или быть введены вместе с одним или более чем одним дополнительным фармацевтически активным компонентом, таким как адъюванты, липиды, многослойные везикулы со сшивками между бислоями, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе поли(D, L-молочной и гликолевой кислоты) [PLGA] или на основе полиангидрида, и нанопористые частицы, на которые нанесены липидные бислои, такие как липосомы, антагонисты сигнальных путей CTLA-4 и PD-1, агенты, блокирующие путь PD-1, инактивированные бактерии, которые индуцируют врожденный иммунитет (например инактивированные или аттенуированные *Listeria monocytogenes*), композиции, которые опосредуют активацию врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы (TLR), (NOD)-подобные рецепторы (NLR), рецепторы, подобные продукту гена-I (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой (RLR), лектиновые рецепторы C-типа (CLR), патоген-ассоциированные молекулярные паттерны («PAMP»), химиотерапевтические агенты и тому подобные.

Соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть введены в виде компонента конъюгата антитело-лекарственное средство или с помощью другого способа направленной доставки.

Местное введение

Соединения по изобретению могут быть объединены с растворимыми

макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или содержащие полиэтиленгликоль полимеры, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения в любом из вышеупомянутых способов введения.

Установлено, что, например, комплексы лекарственное средство-циклодекстрин обычно используют для большинства дозированных форм и способов введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы без включения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с лекарственным средством, циклодекстрин может быть использован в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Чаще всего для этих целей используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях международных заявок WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, описания которых включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

Дозировка: количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения в организме и усмотрения лечащего врача. Одна возможная доза находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела, вводимая каждые сутки, через сутки, на каждые третьи сутки, на каждые четвертые сутки, на каждые пятые сутки, на каждые шестые сутки, еженедельно, раз в две недели, ежемесячно, или по другим режимам дозирования. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, тогда как в других случаях могут быть использованы еще большие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, при этом такие большие дозы обычно делят на несколько меньших доз для введения на протяжении суток.

Набор: поскольку может быть желательным введение комбинации активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, то в объем настоящего изобретения входит то, что две или более фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, могут быть удобно объединены в виде набора, подходящего для совместного введения композиций. Таким образом, набор по изобретению включает две или более отдельных фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, секционный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого

набора является обычная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

Набор по изобретению особенно подходит для введения различных лекарственных форм, например пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования или для подбора доз отдельных композиций относительно друг друга. Чтобы облегчить соблюдение режима лечения, набор обычно включает инструкции по применению и может быть снабжен памяткой.

Примеры

Общие методы

Экспериментальные методики синтеза:

Эксперименты обычно проводили в инертной атмосфере (азота или аргона); в частности, в случаях, когда использовали чувствительные к кислороду или влаге реагенты или промежуточные соединения. Коммерческие растворители и реагенты обычно использовали без дополнительной очистки и сушили над молекулярными ситами (обычно, над продуктами Sure-Seal™ от Aldrich Chemical Company, Милуоки, Висконсин). Масс-спектрометрические данные регистрировали любым из следующих методов: жидкостная хроматография – масс-спектрометрия (ЖХ-МС), химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД), ионизация электрораспылением (ИЭР) или жидкостная хроматография – времяпролетная масс-спектрометрия (LC-TOF). Химические сдвиги в результатах ядерного магнитного резонанса (ЯМР) выражали в частях на миллион (м.д.) относительно остаточных пиков используемых дейтерированных растворителей.

Для методик синтеза, относящихся к другим Примерам или Способам, реакционный протокол (продолжительность реакции и температура) может варьироваться. В общем, за реакциями следовала тонкослойная хроматография, ЖХ-МС или ВЭЖХ; когда было уместно, реакционные смеси подвергали окончательной обработке. Очистки могут варьироваться от эксперимента к эксперименту; в общем, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирали с целью получения подходящих времен удерживания. Если не указано особо, то фракции, полученные после ВЭЖХ с обращенной фазой, концентрировали путем лиофилизации/сушки сублимацией. Промежуточные и конечные соединения хранили при 0°C или комнатной температуре в закрытых сосудах или колбах под азотом. Названия соединений генерировали с использованием программного обеспечения

Chemdraw или ACD Labs.

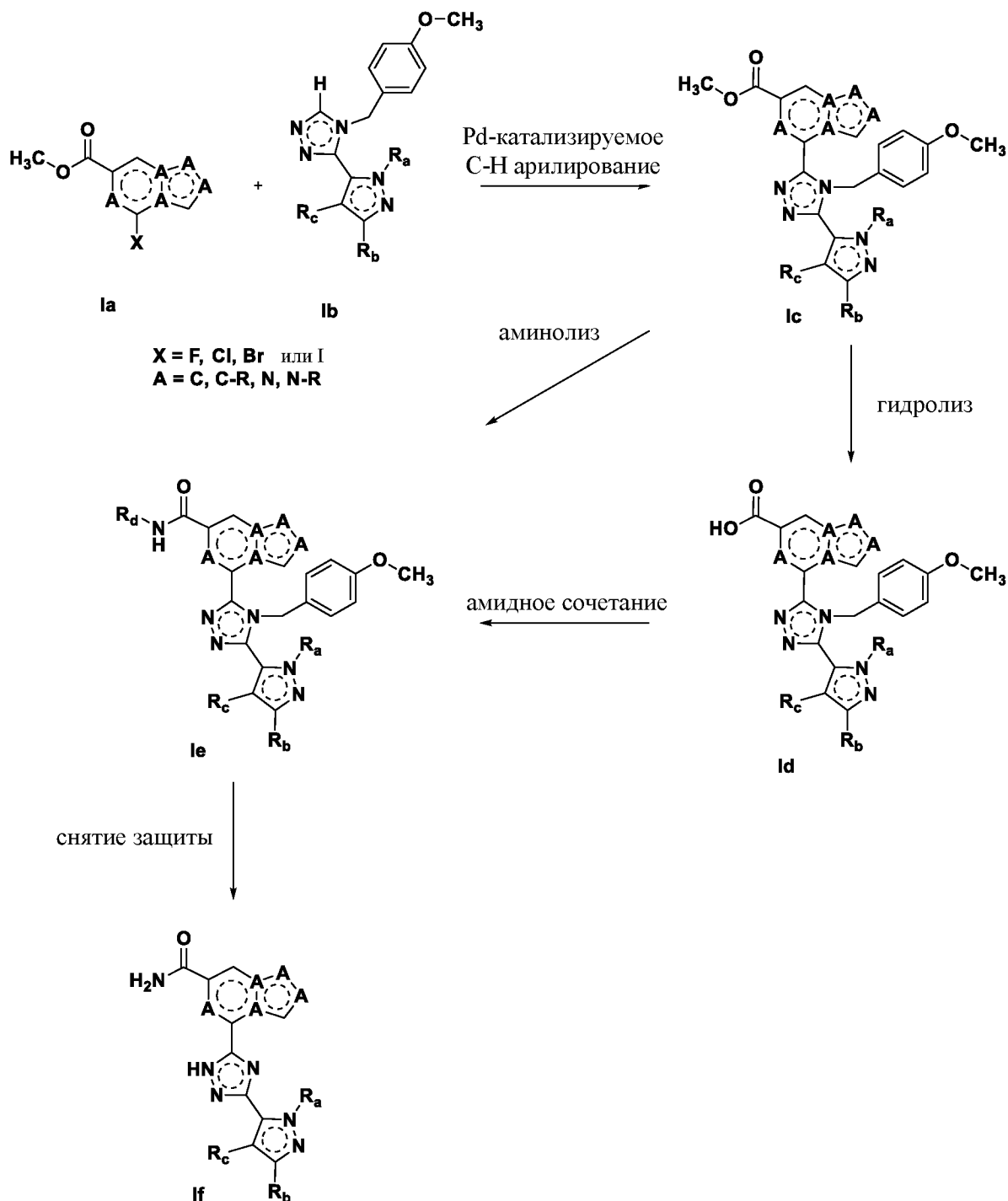
Используемые для растворителей и/или реагентов аббревиатуры основаны на рекомендациях American Chemical Society и проиллюстрированы ниже:

Ac означает ацетил; AcOH означает уксусную кислоту; Ad означает адамантил; B₂Pin₂ означает бис(пинаколато)дибор; Bn означает бензил; Boc означает *N*-*tert*-бутоксикарбонил; CataCXium означает ди-(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин; CDI означает *N,N'*-карбонилдиимидазол; CF₃ означает трифторметил; CMBP означает (цианометилен)трибутилфосфоран, или (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил, или реагент Цуноды (Tsunoda); CO означает монооксид углерода; 18-краун-6 означает 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан; DCC означает 1,3-дициклогексилкарбодиимид; DCE означает дихлорэтан; DCM означает дихлорметан; перйодинан Десса-Мартина означает DMP или 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он; DIAD означает диизопропилазодикарбоксилат; DIPEA означает *N,N*-диизопропилэтиламин; DIBAL означает гидрид диизобутилалюминия; DMA означает диметилацетамид; DMAP означает 4-диметиламинопиридин; DMB означает 2,4-диметоксибензил; DME означает диметоксиэтан; DMF означает *N,N*-диметилформамид; DMF·DMA означает диметилацеталь *N,N*-диметилформамида; DMSO означает диметилсульфоксид; dppf означает 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин); dtbpf означает 1,1'-бис(ди-*tert*-бутилфосфино)ферроцен; EDCI означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; Et означает этил; EtOAc означает этилацетат; h (hr) или ч означают час; HATU означает гексафторфосфат *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурия; HBTU означает гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1H-бензотриазол-1-ил)урия; HFIP означает 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол; HOAc означает уксусную кислоту; HOAt означает 1-гидрокси-7-азабензотриазол; HOBt означает гидрат 1-гидроксибензотриазола; ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; реагент Лавессона означает 2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан; LC означает жидкостную хроматографию; ЖХ-МС означает жидкостную хроматографию – масс-спектрометрию; LDA означает диизопропиламид лития; ЛАН означает LiAlH₄ или алюмогидрид лития; *m*-CPBA означает 3-хлорпербензойную кислоту; Me означает метил; MEK означает метилэтилкетон или 2-бутанон; MeOH означает метанол; MeCN означает ацетонитрил; Ms означает метансульфонил; MSA или MsOH означают метансульфоновую кислоту; MTBE означает метил-*tert*-бутиловый эфир; NaHMDS означает

бис(триметилсилил)амид натрия; Вос означает *трет*-бутоксикарбонил; *n*-Bu означает *n*-бутил; *n*-BuLi означает *n*-бутиллитий; *n*-BuOH означает 1-бутанол; NBS означает *N*-бромсукцинимид; NCS означает *N*-хлорсукцинимид; NMI означает *N*-метилимидазол; NMM означает *N*-метилморфолин; NMO означает *N*-метилморфолин-*N*-оксид; NMP означает 1-метил-2-пирролидинон; P(fur)₃ означает три(2-фурил)фосфин; Pd(OAc)₂ означает ацетат палладия (II); Pd-G3 означает прекатализатор, представляющий собой палладацикл Бухвальда третьего поколения (G3); Pd-G4 означает прекатализатор, представляющий собой палладацикл Бухвальда четвертого поколения (G4); PE или пет. эфир означают петролейный эфир; Pd(dppf)Cl₂ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II); Ph означает фенил; PhMe означает толуол; PivOH означает пивалевую кислоту; PivCl означает пивалоилхлорид; PMB означает *n*-метоксибензил; PPTS означает *n*-толуолсульфонат пиридиния; *n*-TsOH означает *n*-толуолсульфоновую кислоту; PyBOP означает гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфония; rt или к.т. означают комнатную температуру; Selectfluor означает 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат); СФХ означает сверхкритическую флюидную хроматографию; ТЗР означает 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид; TEAB означает бромид тетраэтиламмония; TBAI означает йодид тетраэтиламмония; *трет*-амиловый спирт означает 2-метил-2-бутанол; *трет*-Bu означает *трет*-бутил; TBS означает *трет*-бутилдиметилсилил; TBSCl означает *трет*-бутилдиметилсилил-хлорид; TCFH означает гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния; TEA означает триэтиламин; Tf означает трифторметансульфонат; TFA означает трифторуксусную кислоту; TFE означает 2,2,2-трифторэтанол; THF означает тетрагидрофуран; THP означает тетрагидропиранил; TMP означает 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил; TMS означает триметилсилил; TPTU означает тетрафторборат *O*-(2-оксо-1(2*H*))пиридил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния; Tr означает трифенилметил; XPhos-Pd-G2 означает хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); Xantphos означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Общие Схемы

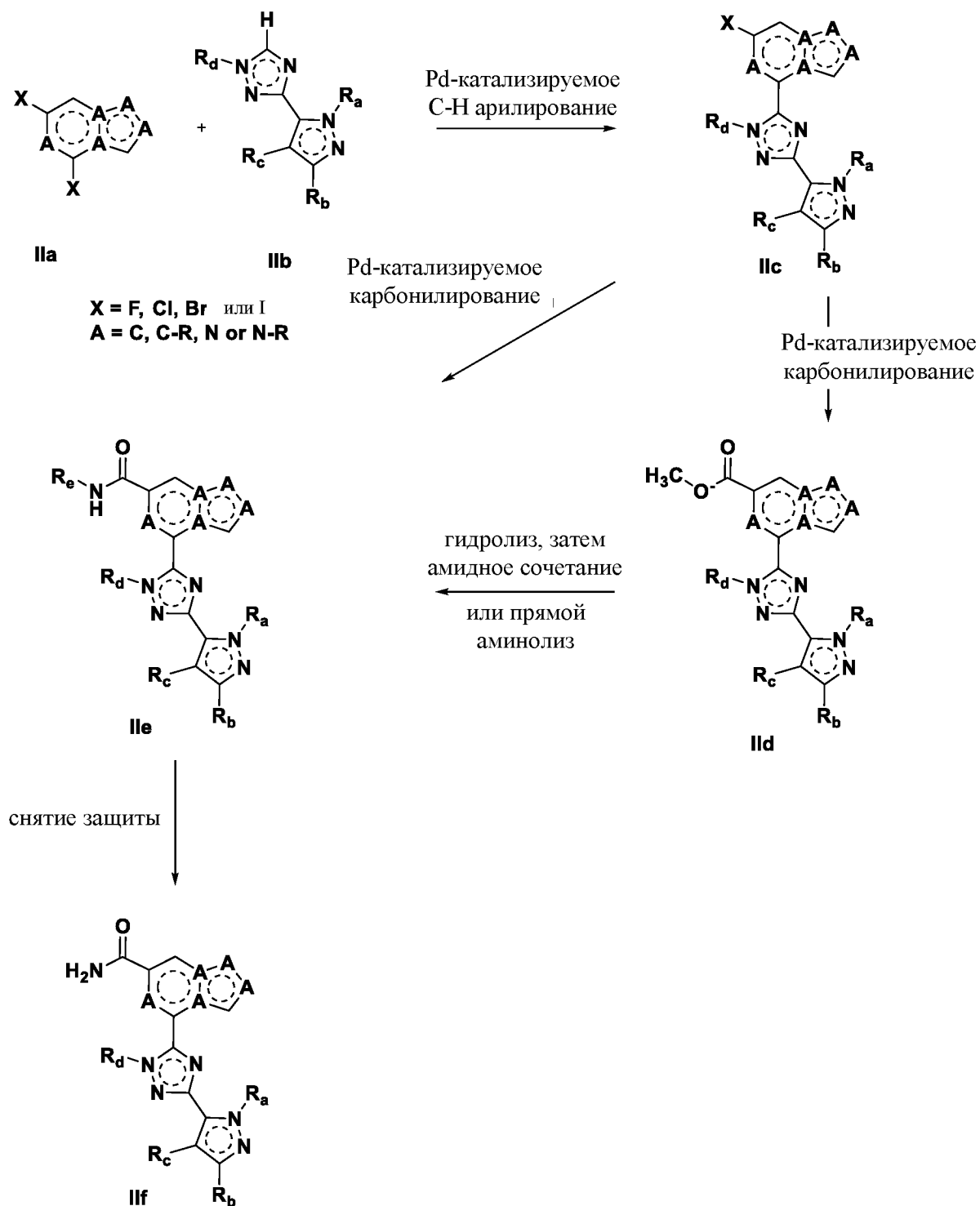
Общая Схема I:



Как проиллюстрировано на Общей **Схеме I**, соединение типа **Ia** может быть подвергнуто кросс-сочетанию с соединением типа **Ib**, полученным путем обработки подходящего ацилгидразида с DMF·DMA и *n*-метоксибензиламином в кислотных условиях (Org. Lett. **2004**, 6, 2969-2971), посредством C-H активации (J. Org. Chem. **2013**, 78, 738-743) в присутствии подходящей катализаторной системы (такой как Pd(dppf)Cl₂ или Pd(OAc)₂ + cataCXium A) с подходящим основанием (таким как CsOPiv, CsOAc, K₂CO₃ + PivOH, TMPMgCl·LiCl, или TMPZnCl·LiCl) в подходящем растворителе (таком

как PhMe, диоксан, MeCN, TFE, *трет*-амиловый спирт или подобный растворитель) при температурах в диапазоне от к.т. до 150°C с получением соединений, таких как **Ic**. Соединение, такое как **Ic** может быть подвергнуто гидролизу в щелочных условиях с использованием подходящего основания (MOH, где M представляет собой Li, Na, K или Cs) в подходящем растворителе (таком как THF, MeOH, вода или подобный растворитель) с получением соединения, такого как **Id**. Соединение, такое как **Id**, можно обработать подходящим амином или его солью (таким(такой) как NH₄Cl или DMBNH₂) в условиях амидного сочетания с использованием подходящего активирующего реагента (такого как NATU, TPTU, EDCI + HOAt, PyBOP, TCFH, ТЗР или подобный реагент) с подходящим основанием (таким как TEA, DIPEA, NMI, пиридин или DMAP) в подходящем растворителе (таком как DMF, MeCN или подобный растворитель) с получением соединений, таких как **Ie**. Альтернативно, прямой аминолиз соединений, таких как **Ic**, с использованием подходящего амина (такого как NH₃ или DMBNH₂) в подходящем растворителе (таком как MeOH, *n*-BuOH, *трет*-амилОН или подобный растворитель) и в некоторых случаях с кислотой Льюиса (Tet. Lett. **2010**, 51, 3879-3882) (такой как CaCl₂, CeCl₃, Mg(OMe)₂ или MgCl₂) при повышенных температурах, обычно в диапазоне 50-120°C, также может привести к получению соединений, таких как **Ie**. Соединения, такие как **Ie**, могут содержать кислотолабильные защитные группы, которые можно удалить на этой стадии в условиях (таких как TFA/DCM или MsOH/HFIP), известных из уровня техники (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 или *Protecting Groups*, 10 Georg Thieme Verlag, 1994), с получением соединений, таких как **If** или их таутомеры. На каждой стадии соединения можно очищать с использованием стандартных методик, таких как колоночная хроматография, кристаллизация или СФХ или ВЭЖХ с обращенной фазой. Если необходимо, разделение региоизомеров или стереоизомеров какого-либо продукта в последовательности синтеза можно осуществить стандартными методами, известными из уровня техники, такими как хиральная СФХ или ВЭЖХ с получением одиночных регио- или стереоизомеров. Переменные, такие как X, A и R_a-R_d, являются такими, как они определены и/или описаны в аналогичных положениях в рамках формул и соединений согласно воплощениям изобретения, схемам, примерам, и формулы изобретения.

Общая Схема II:



Как проиллюстрировано на Общей **Схеме II**, соединение типа **IIa** может быть подвергнуто кросс-сочетанию с соединением типа **IIb** посредством C-H активации (J. Org. Chem. **2013**, 78, 738-743) в присутствии подходящей катализаторной системы (такой как Pd(dppf)Cl₂ или Pd(OAc)₂ + cataCXium A) с подходящим основанием (таким как CsOPiv, CsOAc, K₂CO₃ + PivOH, TMPMgCl·LiCl или TMPZnCl·LiCl) в подходящем растворителе (таком как PhMe, диоксан, MeCN, TFE, *трет*-амиловый спирт или

подобный растворитель) при температурах в диапазоне от к.т. до 150°C с получением соединений, таких как **Пс**. Соединение, такое как **Пс**, может быть подвергнуто карбонилированию с монооксидом углерода или другим подходящим предшественником монооксида углерода (таким как *N*-формил-сахарин, Mo(CO)₆, Ph₂MeSiCO₂H или подобный реагент) в присутствии подходящей катализаторной системы (такой как Pd(dppf)Cl₂, G3-Pd-Xanthphos, G4-Pd-Xanthphos или подобный катализатор) с подходящим основанием (таким как TEA или DIPEA) в растворителе MeOH с получением соединений, таких как **Пд**. Соединения, такие как **Пд** могут быть подвергнуты гидролизу в щелочных условиях с использованием подходящего основания (MOH, где M представляет собой Li, Na, K или Cs) в подходящем растворителе (таком как THF, MeOH, вода или подобный растворитель) с последующей обработкой подходящим амином или его солью (таким(такой) как NH₄Cl или DMBNH₂) в условиях амидного сочетания с использованием подходящего активирующего реагента (такого как HATU, TPTU, EDCI + HOAt, PyBOP, TCFH, T3P или подобный реагент) с подходящим основанием (таким как TEA, DIPEA, NMI, пиридин или DMAP) в подходящем растворителе (таком как DMF, MeCN или подобный растворитель) с получением соединений, таких как **Пе**. Альтернативно, соединения, такие как **Пд**, могут быть подвергнуты прямому аминолу с использованием подходящего амина (такого как NH₃ или DMBNH₂) в подходящем растворителе (таком как MeOH, *n*-BuOH, *трет*-амилОН или подобный растворитель) и в некоторых случаях с кислотой Льюиса (Tet. Lett. **2010**, 51, 3879-3882) (такой как CaCl₂, CeCl₃, Mg(OMe)₂ или MgCl₂) при повышенных температурах, обычно в диапазоне 50-120°C, с получением соединений, таких как **Пе**. Дополнительно, палладий-катализируемое карбонилирование соединений, таких как **Пс**, с использованием подходящего амина (такого как NH₃ или DMBNH₂) в подходящем растворителе (таком как DMF, DMA, MeOH, *n*-BuOH, *трет*-амилОН или подобный растворитель) при повышенных температурах, обычно в диапазоне 50-120°C, также может привести к получению соединений, таких как **Пе**. Соединения, такие как **Пе**, могут содержать кислотолабильные защитные группы, которые можно удалить на этой стадии в условиях (таких как TFA/DCM или MsOH/HFIP), известных из уровня техники (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 или *Protecting Groups*, 10 Georg Thieme Verlag, 1994), с получением соединений, таких как **Пф** или их таутомеры. На каждой стадии соединения можно очищать с использованием стандартных методик, таких как колоночная хроматография,

кристаллизация или СФХ или ВЭЖХ с обращенной фазой. Если необходимо, разделение региоизомеров или стереоизомеров какого-либо продукта в последовательности синтеза можно осуществить стандартными методами, известными из уровня техники, такими как хиральная СФХ или ВЭЖХ с получением одиночных регио- или стереоизомеров. Переменные, такие как X, A и R_a-R_c, являются такими, как они определены и/или описаны в аналогичных положениях в рамках формул и соединений согласно воплощениям изобретения, схемам, примерам, и формулы изобретения.

Получение промежуточных соединений с хвостовой группой (TG)

Получение 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-01) в соответствии со Схемой TG-1.

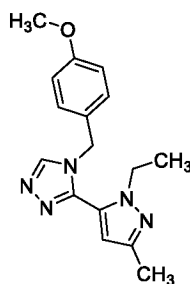
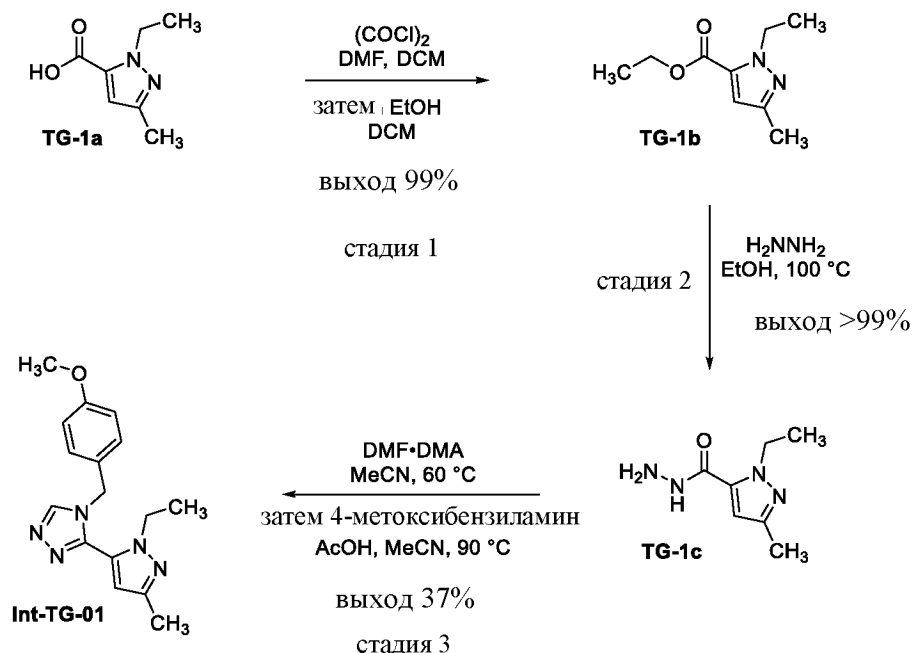


Схема TG-1:



Стадия 1: Синтез этил-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (TG-1b).

К суспензии 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-1a) (32,6 г, 212 ммоль) в безводном DCM (620 мл) и DMF (0,18 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (80,5 г, 634 ммоль), поддерживая реакционную температуру 16-21°C

(внутренняя температура). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с получением прозрачного реакционного раствора. Анализ реакционной аликвоты, погашенной с помощью MeOH, методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) (1:20 MeOH/DCM) показал полное израсходование исходного материала. Смесь концентрировали досуха. Остаток подвергали совместному упариванию с DCM (2x200 мл). Остаток переносили в безводный DCM (465 мл) и добавляли EtOH (155 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Анализ методом ТСХ (1:20 MeOH/DCM) показал израсходование исходного материала. При пониженном давлении удаляли растворитель. pH остатка доводили до значения примерно 7-8 путем добавления насыщенного водного NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (2x300 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением этил-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (**TG-1b**) (38,2 г, 99%-ный выход) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.58 (s, 1H), 4.51 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.30 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1.35 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидразида (**TG-1c**).

К раствору этил-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (**TG-1b**) (38,2 г, 209 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли моногидрат гидразина (107 г, 2,09 моль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Смесь концентрировали досуха. Остаток подвергали совместному упариванию с EtOH (3x200 мл) и толуолом (2x300 мл) с получением 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидразида (**TG-1c**) (35,1 г, выход больше 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (br s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.45 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₇H₁₂N₄O) 168,9 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-01).

К суспензии 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидразида (**TG-1c**) (28,5 г, 170 ммоль) в MeCN (152 мл) добавляли *N,N*-диметилдиметоксиметиламин (DMF•DMA) (20,8 г, 174 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C (внутренняя температура) в течение 40 мин. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до 22°C (внутренняя температура) и добавляли раствор 4-метоксибензиламина (21,8 г, 159 ммоль) в MeCN (66 мл). По каплям добавляли

уксусную кислоту (218 мл), поддерживая реакционную температуру примерно 24-30°C (внутренняя температура). Реакционную смесь перемешивали при 90°C (внутренняя температура) в течение 4 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование промежуточного соединения с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и объединяли с реакционной смесью из параллельного процесса, осуществляемого идентичным образом с использованием 5,0 г 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидрида (**TG-1c**). Смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли H₂O (200 мл) и подщелачивали насыщенным водным Na₂CO₃ до значения pH примерно 7-8. Смесь экстрагировали EtOAc (2x300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии трех параллельных партий (330 г SiO₂, 0-1% MeOH/DCM). Смешанные фракции снова очищали посредством флэш-хроматографии (120 г SiO₂, 0-1% MeOH/DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли с получением 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-01**) (22,0 г, 37%-ный выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6.90 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.32 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₆H₁₉N₅O) 298,1 (M+H)⁺.

Получение 3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-02**) в соответствии со Схемой TG-2.**

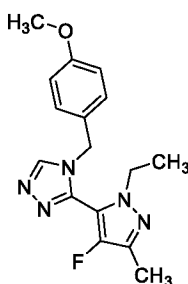
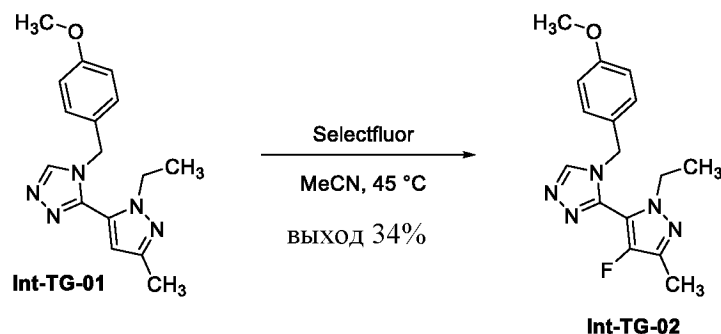


Схема TG-2:



К раствору 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-01**) (15,0 г, 50,5 ммоль) в MeCN (250 мл) порциями добавляли Selectfluor (44,7 г, 126 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что образовался продукт с желаемой массой и осталось небольшое количество исходного материала. Желтую суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток суспендировали в EtOAc (27°C, 10 мин) и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Материал растворяли в DCM (200 мл) и перемешивали с насыщенным водным Na₂CO₃ (80 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке YMC Triart C-18 (250x50 мм, размер частиц 7 мкм), которую элюировали 20-50% MeCN/H₂O (с добавлением 0,04% NH₄OH и 10 mM NH₄HCO₃) при скорости потока 120 мл/мин с получением 3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-02**) (5,41 г, 34%-ный выход) в виде желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6.82 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -133,00; *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₆H₁₈FN₅O) 316,0 (M+H)⁺.

Получение **3-(4-хлор-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-03)** в соответствии со Схемой TG-3.

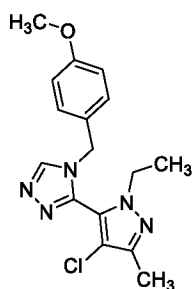
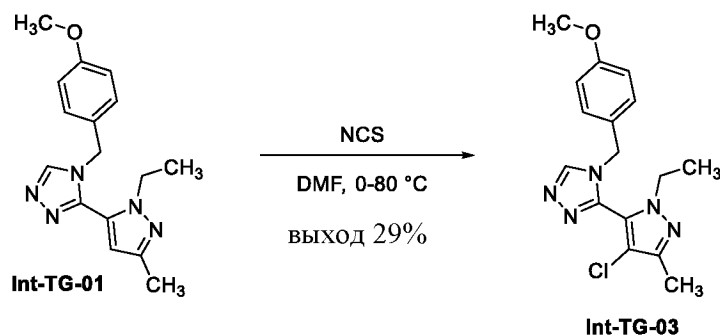


Схема TG-3:



К перемешиваемому раствору 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-01**) (1,02 г, 3,43 ммоль) в безводном DMF (3,0 мл) при 0°C порциями добавляли *N*-хлорсукцинимид (609 мг, 4,56 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что образовался продукт с желаемой массой и остался исходный материал. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3x15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-5% MeOH/EtOAc). Фракции, содержащие продукт, снова очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-3% MeOH/EtOAc) с получением 3-(4-хлор-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-03**) (330 мг, 29%-ный выход) в виде желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6.82 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.92 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₆H₁₈ClN₅O) 331,8 (M+H)⁺.

Получение 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-04) в соответствии со Схемой TG-4.

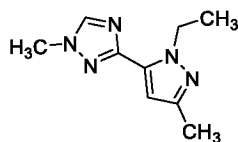
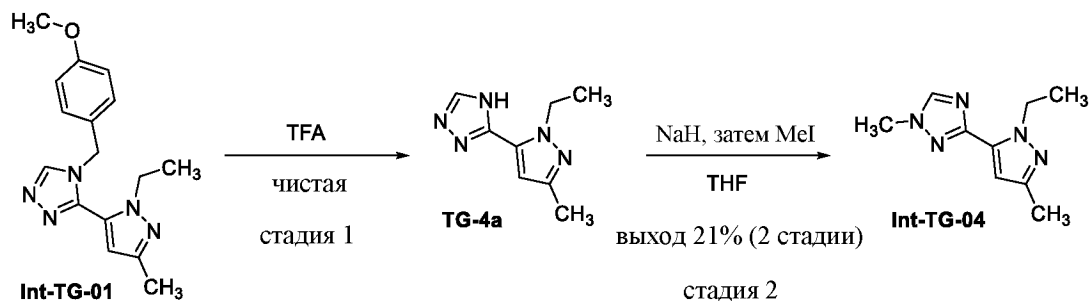


Схема TG-4:



Стадия 1: Синтез 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4*H*-1,2,4-триазола в виде соли уксусной кислоты (TG-4a).

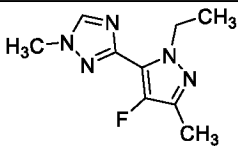
Раствор 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-01**) (505 мг, 1,70 ммоль) в TFA (4,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный остаток подвергали совместному упариванию с DCM (5x10 мл). Материал переносили в раствор NH₃ (7 н. в MeOH, 10 мл) и концентрировали досуха с получением 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4*H*-1,2,4-триазола в виде соли уксусной кислоты (**TG-4a**) (301 мг, выход больше 99%), которую использовали без очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₈H₁₁N₅) 177,8 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-04).

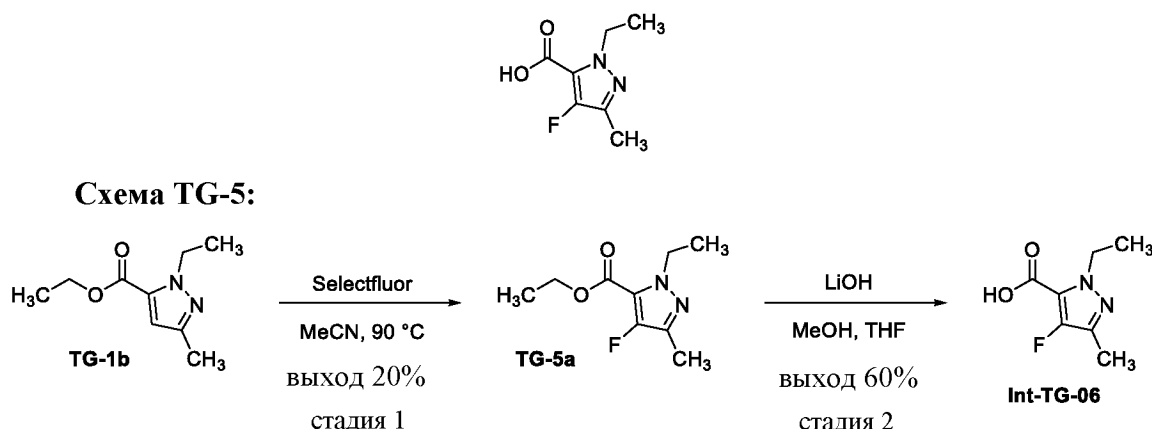
К раствору 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4*H*-1,2,4-триазола в виде соли уксусной кислоты (**TG-4a**) (301 мг, 1,70 ммоль) в THF (3,0 мл) и DMF (3,0 мл) добавляли NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 89,6 мг, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин с получением светло-желтой суспензии. Добавляли йодметан (128 мкл, 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (0,04 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли H₂O и смесь снова фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc (4x10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Анализ методом ЯМР указал на смесь региоизомеров

2,5:1. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (1:20 MeOH/DCM) с получением 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (55,6 мг, 21%-ный выход) в виде бледно-желтого масла в виде основного и элюирующегося вторым региоизомера. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₉H₁₃N₅) 191,8 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение Int-TG-05 получали согласно способам, используемым для синтеза 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-04**), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Соединение №	Структура/Название согласно номенклатуре ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-05	 3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.11 (s, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.27 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 3H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).

Получение 1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**Int-TG-06**) в соответствии со Схемой TG-5.



Стадия 1: Синтез этил-1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (TG-5a).

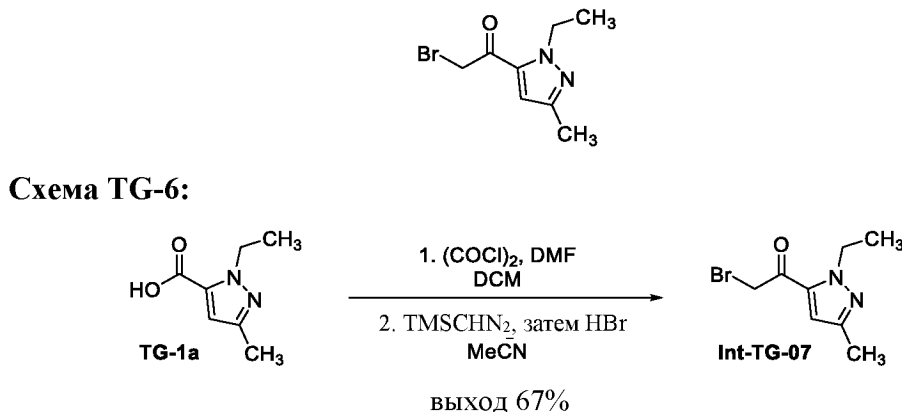
К суспензии этил-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (**TG-1b**) (1,16 г,

6,36 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли Selectfluor (6,77 г, 19,1 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что образовался продукт с желаемой массой и осталось небольшое количество исходного материала. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0-5% EtOAc/петролейный эфир) с получением этил-1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (**TG-5a**) (250 мг, 20%-ный выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.44 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.37 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.44-1.34 (m, 6H); *m/z* (ИЭР+) для (C₉H₁₃FN₂O₂) 200,8 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (Int-TG-06).

К раствору этил-1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (**TG-5a**) (198 мг, 0,989 ммоль) в MeOH/THF (1:5, 1,2 мл) добавляли водный раствор LiOH (1,0 н., 0,95 мл, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь объединяли с реакционной смесью из параллельного процесса, осуществляемого идентичным образом с использованием 92 мг этил-1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата. Смесь подкисляли 1 н. HCl до значения pH примерно 3 и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**Int-TG-06**) (129 мг, 60%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 4.40 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2.16 (d, *J* = 0,8 Гц, 3H), 1.31 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₇H₉FN₂O₂) 172,7 (M+H)⁺.

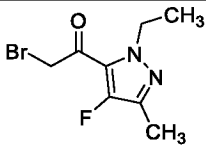
Получение 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)этан-1-она (Int-TG-07) в соответствии со Схемой TG-6.



К раствору 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-1a, 300 мг,

1,95 ммоль) в DCM (6,0 мл) добавляли DMF (2,0 мкл) и COCl_2 (272 мг, 2,14 ммоль). Наблюдали выделение газа. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 12°C и затем концентрировали досуха. Остаток подвергали совместному упариванию с DCM (2x5 мл). Неочищенный материал растворяли в MeCN (8,0 мл) и добавляли TMSCHN_2 (2,14 мл, 489 мг, 4,28 ммоль, 2М раствор в *n*-гексане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что остался исходный материал. Добавляли дополнительную аликвоту TMSCHN_2 (1,07 мл, 244 мг, 2,14 ммоль, 2М раствор в *n*-гексане) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. На этой стадии по каплям добавляли HBr (704 мкл, 1,05 г, 4,28 ммоль). Наблюдали выделение газа. Смесь перемешивали при 12°C в течение 16 ч с получением желтой суспензии. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала, образование продукта с желаемой массой. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали H_2O . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (20 г SiO_2 , 90-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)этан-1-она (**Int-TG-07**) (301 мг, 67%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.67 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 4.51 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.31 (d, $J = 0,5$ Гц, 3H), 1.38 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$) 232,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение Int-TG-08 в приведенной ниже таблице получали согласно способам, используемым для синтеза 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)этан-1-она (**Int-TG-07**), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Соединение №	Структура/Название согласно номенклатуре ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-08	 2-бром-1-(1-этил-4-фтор-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)этан-1-он	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.51-4.41 (m, 2H), 4.39-4.25 (m, 2H), 2.29 (dt, $J = 1.7, 0,8$ Гц, 3H), 1.38 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{O}$) 248,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Получение этил-2-(метоксиимино)-4-оксопентаноата (**Int-TG-09**) в

соответствии со Схемой TG-7.

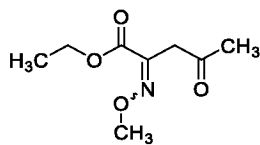
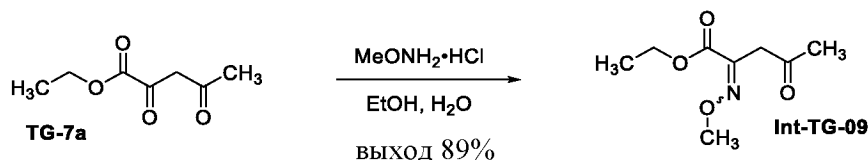


Схема TG-7:



К раствору этил-2,4-диоксопентаноата (**TG-7a**) (15,0 г, 94,9 ммоль) в EtOH (150 мл) и H₂O (75 мл) добавляли раствор гидрохлорида *O*-метилгидроксиламина (7,92 г, 94,8 ммоль) в H₂O (75 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Анализ методом ТСХ (1:3 EtOAc/петролейный эфир) показал полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил-2-(метоксиимино)-4-оксопентаноата (**Int-TG-09**) (15,8 г, 89%-ный выход) в виде желтого масла, который использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.32 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Получение *трет*-бутил-3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)пропаноата (**Int-TG-10**) в соответствии со Схемой TG-8.

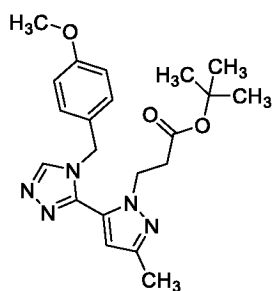
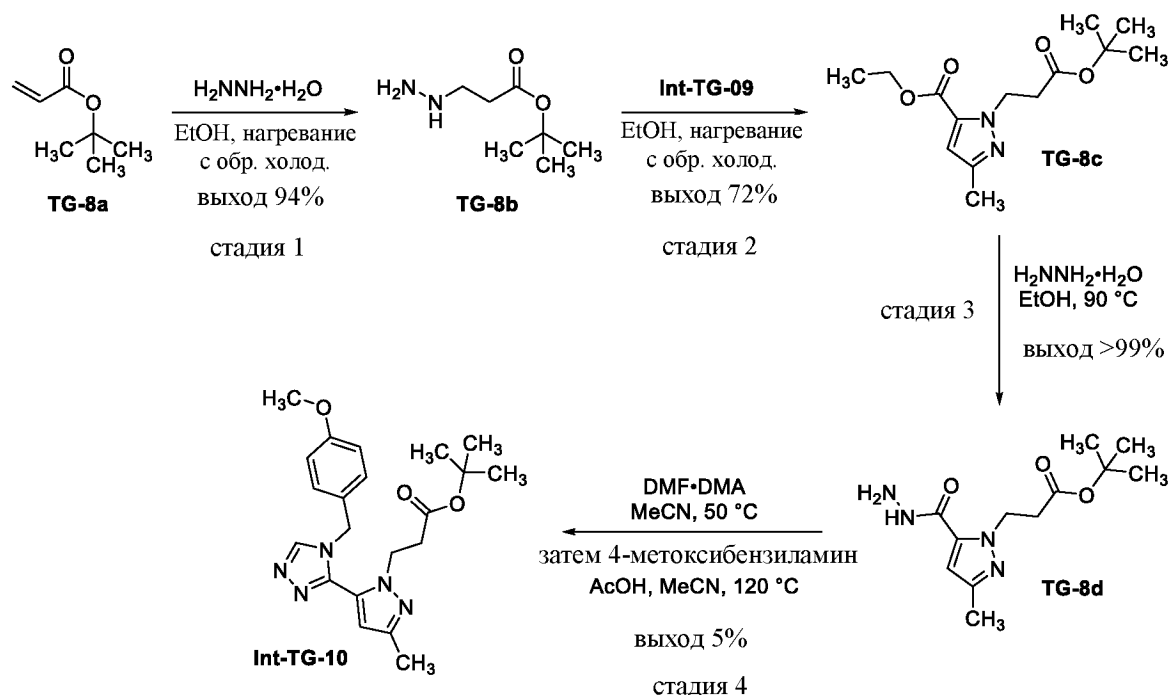


Схема TG-8:



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-гидразинилпропаноата (TG-8b)

Раствор моногидрата гидразина (12,1 г, 236 ммоль) в EtOH (150 мл) нагревали до образования флегмы и по каплям добавляли *трет*-бутилакрилат (15,0 г, 117 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 10 мин. Анализ методом ТСХ (1:5 EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-3-гидразинилпропаноата (TG-8b) (17,7 г, 94%-ный выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.11 (br s, 3H), 2.93 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2.38 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1.38 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез этил-1-(3-*трет*-бутоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-8c)

Раствор этил-2-(метоксиимино)-4-оксопентаноата (Int-TG-09) (13,8 г, 73,7 ммоль) и *трет*-бутил-3-гидразинилпропаноата (TG-8b) (17,7 г, 110 ммоль) в EtOH (200 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Анализ методом ТСХ показал израсходование исходного материала. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (330 г SiO_2 , 0-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением этил-1-(3-*трет*-бутоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-8c) (14,9 г, 72%-ный выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.59 (s, 1H), 4.73 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4.32 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2.76 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); m/z (ИЭР+)

для ($C_{14}H_{22}N_2O_4$) 283,2 ($M+H$)⁺.

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-3-[5-(гидразинкарбонил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропаноата (TG-8d)

К раствору этил-1-(3-*трет*-бутоксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (TG-8c) (14,9 г, 52,8 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли моногидрат гидразина (27,0 г, 528 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-3-[5-(гидразинкарбонил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропаноата (TG-8d) (14,2 г, выход больше 99%) в виде бесцветного масла, который использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.64 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.51 (br s, 2H), 2.71 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); *m/z* (ИЭР⁺) для ($C_{12}H_{20}N_4O_3$) 212,9 ($M-^tBu+H$)⁺.

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)пропаноата (Int-TG-10)

К раствору *трет*-бутил-3-[5-(гидразинкарбонил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропаноата (TG-8d) (14,2 г, 52,8 ммоль) в MeCN (90 мл) добавляли *N,N*-диметилдиметоксиметиламин (DMF•DMA) (6,59 г, 55,3 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Последовательно добавляли раствор 4-метоксибензиламина (6,90 г, 50,3 ммоль) в MeCN (10 мл) и уксусную кислоту (100 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал образование продукта с желаемой массой. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O (250 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (220 г SiO₂, 0-5% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)пропаноата (Int-TG-10) (1,08 г, 5%-ный выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6.90 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); *m/z* (ИЭР⁺) для ($C_{21}H_{27}N_5O_3$) 398,3 ($M+H$)⁺.

Получение 3-(4-фтор-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)пропил-ацетата (Int-TG-11) в соответствии со Схемой

TG-9.

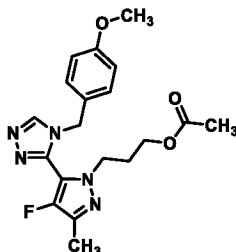
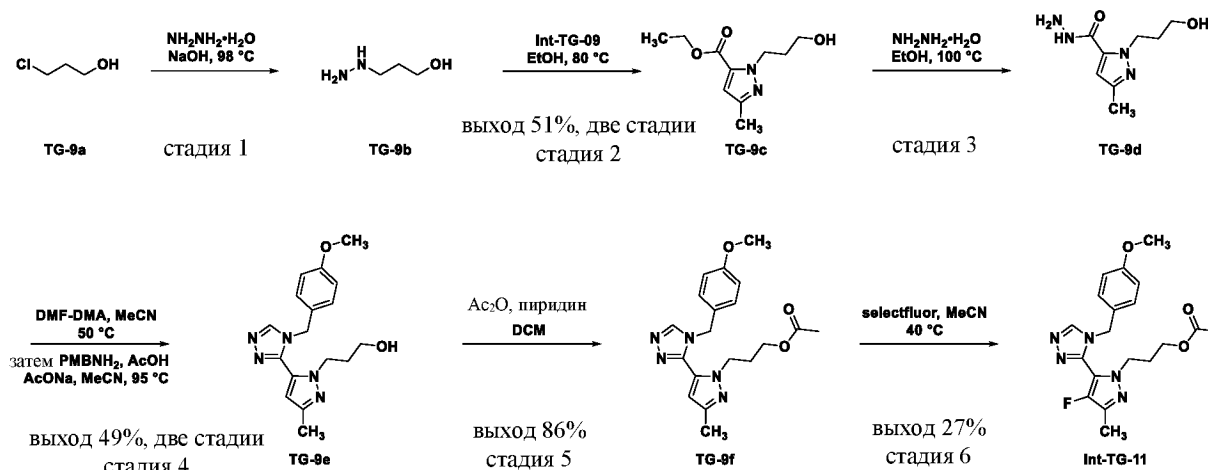


Схема TG-9:



Стадия 1: Синтез 3-гидразинилпропан-1-ола (TG-9b)

К раствору NaOH (6,35 г, 159 ммоль) в $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (46,7 г, 793 ммоль) по каплям при 98°C под N_2 добавляли 3-хлорпропан-1-ол **TG-9a** (15,0 г, 158,66 ммоль). Смесь перемешивали при 98°C в течение 1 ч. Анализ методом ТСХ (РЕ/ЕА 1:1, KMnO_4) показал израсходование **TG-9a**. Смесь концентрировали, фильтровали и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением бесцветного масла. Затем масло концентрировали под глубоким вакуумом с получением белой смолы (24 г). Белую смолу растирали с DCM/MeOH (100 мл), фильтровали и концентрировали с получением 3-гидразинилпропан-1-ола (**TG-9b**) (15 г, выход больше 99%) в виде бесцветной смолы, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4.49-4.23 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H).

Стадия 2: Синтез этил-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-9c)

К раствору этил-2-(метоксиимино)-4-оксопентаноата (**Int-TG-09**) (2,30 г, 12,29 ммоль) в 3-гидразинилпропан-1-оле (**TG-9b**) (1,33 г, 14,7 ммоль) добавляли EtOH (13 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Анализ методом ТСХ (РЕ/ЕА 1:1, UV

(ультрафиолет)) показал израсходование исходного материала. Смесь объединяли с меньшей партией, полученной в параллельном эксперименте, и концентрировали под вакуумом с последующей флэш-хроматографией (EtOAc в петролейном эфире, от 0% до 50%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой этил-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (**TG-9c**) (1,64 г, 51%-ный выход), в виде желтого масла. m/z (ИЭР⁺) для (C₁₀H₁₆N₂O₃) 213,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбогидразида (TG-9d)

К раствору 1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (**TG-9c**) (1,44 г, 6,785 ммоль) в EtOH (7 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (1,20 г, 20,4 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбогидразид (**TG-9d**) (1,34 г, выход больше 99%), в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₈H₁₄N₄O₂) 199,1 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (TG-9e)

К раствору 1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбогидразида (**TG-9d**) (1,245 г, 6,281 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли DMF·DMA (816 мг, 6,85 ммоль) при к.т. После добавления реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. На этой стадии к реакционной смеси добавляли 4-метоксибензиламин (2,58 г, 18,8 ммоль), а затем AcOH (10 мл) и AcONa (1,55 г, 18,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение еще 16 ч. Раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток подвергали нейтрализации с помощью насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (4 г SiO₂, MeOH в DCM, от 0% до 10%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (**TG-9e**) (1,02 г, 49%-ный выход), в виде желтой смолы. ¹H ЯМР (400 мгц, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.60 (t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H),

3.72 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.72 (quin, $J = 6,6$ Гц, 2H); m/z (ИЭР+) для ($C_{17}H_{21}N_5O_2$) 328,1 (M+H)⁺.

Стадия 5: Синтез 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил-ацетата (TG-9f)

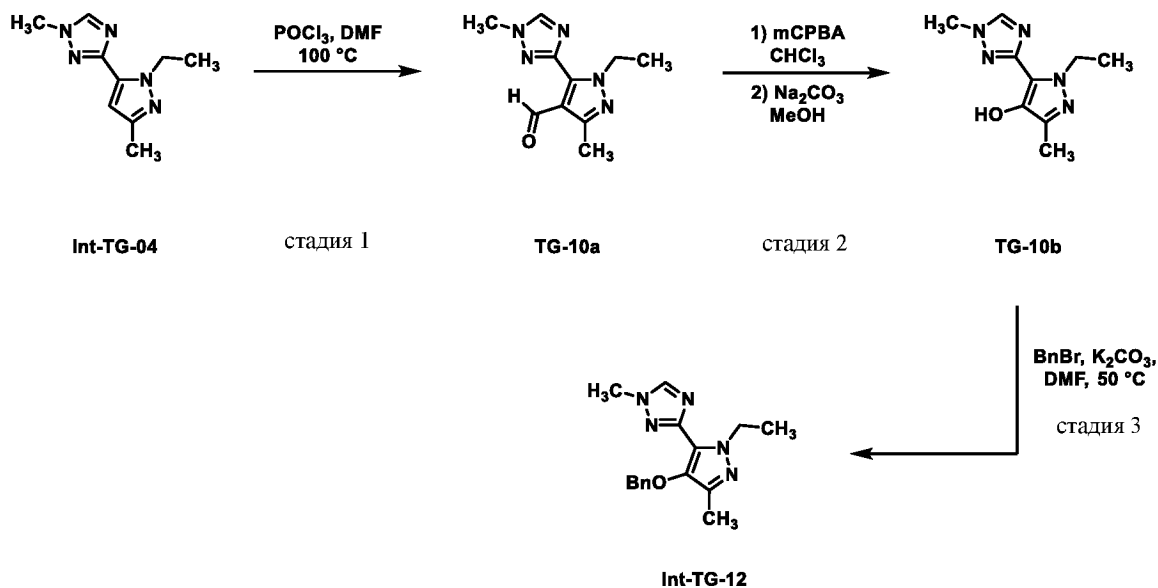
К раствору 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (TG-9e) (1,02 г, 3,116 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (1,48 г, 18,7 ммоль) и уксусный ангидрид (1,27 г, 12,5 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал почти полное израсходование исходного материала. Раствор разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали DCM (2x20 мл). Объединенные органические экстракты очищали посредством флэш-хроматографии (MeOH в DCM, от 0% до 10%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил-ацетат (TG-9f) (1,00 г, 86%-ный выход), в виде желтого масла. m/z (ИЭР+) для ($C_{19}H_{23}N_5O_3$) 370,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: Синтез 3-(4-фтор-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил-ацетата (Int-TG-11)

К раствору 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил-ацетата (TG-9f) (500 мг, 1,35 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли Selectfluor (959 мг, 2,71 ммоль). Полученную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 14 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что осталось значительное количество исходного материала. На этой стадии реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (MeOH в DCM, от 0% до 6%) с получением указанного в заголовке соединения (146 мг, 27%-ный выход) в виде желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.13 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 5H); m/z (ИЭР+) для ($C_{19}H_{22}FN_5O_3$) 388,2 (M+H)⁺.

Получение 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазола (Int-TG-12) в соответствии со Схемой TG-10.

Схема TG-10:



Стадия 1: Синтез 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (TG-10a).

Колбу, содержащую DMF (9,11 мл, 118 ммоль), охлаждали до 0°C в ледяной бане с последующим добавлением по каплям оксихлорида фосфора (V) (0,877 мл, 9,41 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. в течение 15 мин и перемешивали в течение дополнительных 45 мин. На этой стадии добавляли 3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол (**Int-TG-04**) (300 мг, 1,57 ммоль) в виде раствора в DMF (2,25 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 40 мин. Анализ методом ЖХ-МС показал полное израсходование исходного материала. Раствор вливали в лед и экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид (**TG-10a**) (57 мг, 90%-ный выход), в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10.27 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-4-ола (TG-10b).

К раствору 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида (TG-10a) (274 мг, 1,30 ммоль) в CHCl_3 (2 мл) добавляли *m*-CPBA (678 мг, 2,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6,5 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный материал растворяли в MeOH (8 мл) и

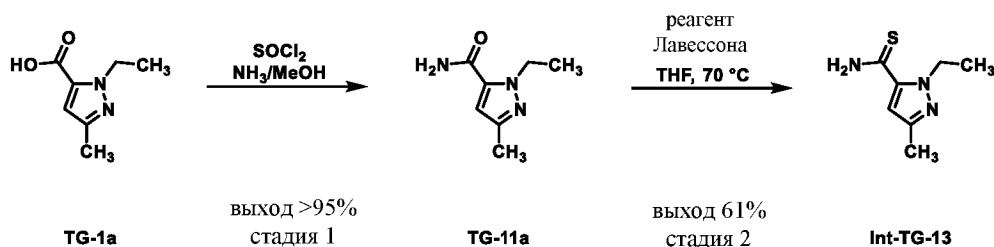
добавляли Na_2CO_3 (437 мг, 4,13 ммоль) в виде раствора в H_2O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-4-ол (**TG-10b**) (150 мг, 56%-ный выход), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.65 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7,2 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$) 208,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазола (Int-TG-12).

К холодному раствору 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-4-ола (**TG-10b**) (150 мг, 0,724 ммоль) и K_2CO_3 (400 мг, 2,90 ммоль) в DMF (1,5 мл) по каплям добавляли бензилбромид (248 мг, 1,45 ммоль, 172 мкл) в виде раствора в DMF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0-10°C в течение 2 ч и 50°C в течение ночи. Раствор разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол (**Int-TG-12**) (187 мг, 87%-ный выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.65 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Получение 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карботиоамида (Int-TG-13) в соответствии со Схемой TG-11.

Схема TG-11:



Стадия 1: Синтез 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамиды (TG-11a).

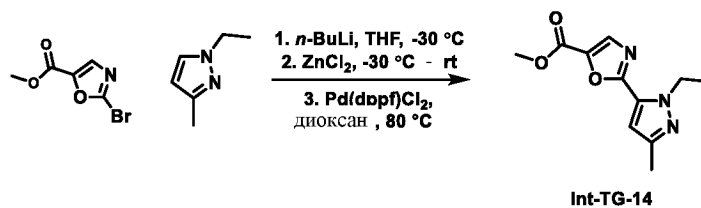
В колбу, содержащую 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (**TG-1a**) (258 мг, 1,69 ммоль), добавляли SOCl_2 (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2,5 ч. Раствор концентрировали в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с PhMe (3 мл). Неочищенный остаток растворяли в диоксане (2 мл) и охлаждали в ледяной бане до 0°C . К раствору добавляли насыщ. NH_3 в виде раствора в MeOH (2,41 мл, 7M). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, что привело к выпадению в осадок белого твердого вещества. Твердые частицы собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили под глубоким вакуумом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (**TG-11a**) (300 мг, выход больше 95%), в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.80 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карботиоамида (Int-TG-13).

К раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (**TG-11a**) (30,0 мг, 0,20 ммоль) в THF добавляли реагент Лавессона (79,2 мг, 0,196 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карботиоамид (**Int-TG-13**) (20 мг, 61%-ный выход), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 9.86 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Получение метил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (Int-TG-14) в соответствии со Схемой TG-12

Схема TG-12

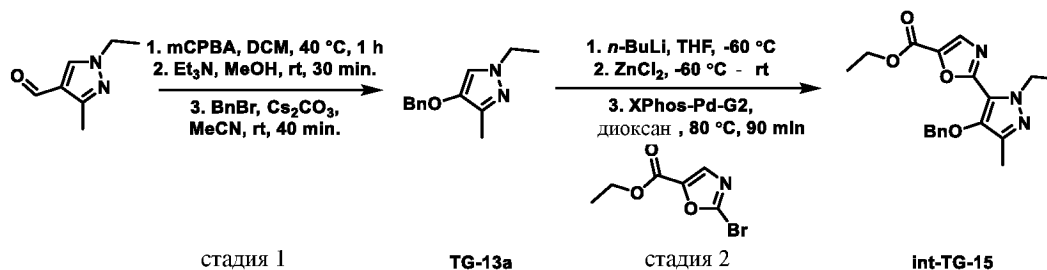


К раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразола (300,0 мг, 2,72 ммоль) в THF (12 мл) по каплям при -30°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (436 мг, 6,81 ммоль, 2,72 мл, 2,5 M), реакционную

смесь перемешивали в течение 10 мин при -30°C . Затем при -30°C вводили хлорид цинка (928 мг, 6,81 ммоль, 3,58 мл, 1,9 М), перемешивали при -30°C в течение 30 мин, потом нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Цинкатный раствор ($c = 0,148$ М) использовали на следующей стадии. В сосуд загружали метил-2-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат (250 мг, 1,21 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (178 мг, 0,243 ммоль) в диоксане (5 мл) и проводили дегазацию в течение 5 мин. При к.т. вводили цинкатный раствор (12,3 мл, 1,82 ммоль, 0,148 М), нагревали при 80°C и осуществляли контроль посредством ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 40 г, 0-40% EtOAc в гептане) с получением метил-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (**Int-TG-14**) (62 мг, 22%-ный выход) в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 8.20$ (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.57 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). m/z (ИЭР $^{+}$) для ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$) 236,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ (экспериментально определенное значение).

Получение этил-2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-оксазол-5-карбоксилата (Int-TG-15**) в соответствии со Схемой TG-13**

Схема TG-13



Стадия 1: Синтез 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразола (**TG-13a**)

В 100 мл колбу, содержащую 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегид (1,0 г, 7,24 ммоль), добавляли DCM и *m*-хлорпероксибензойную кислоту (*m*-CPBA) (3,24 г, чистота 77%, 14,5 ммоль). Раствор нагревали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM, промывали смесью насыщ. Na_2SO_3 и насыщ. Na_2CO_3 x 2, затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 1 г неочищенного 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил-формиата, который использовали без дополнительной очистки. В 100 мл колбу, содержащую 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил-формиат (1 г, 6,49 ммоль), добавляли MeOH и Et_3N (0,9 мл, 6,48 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Раствор концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-этил-3-метил-1*H*-

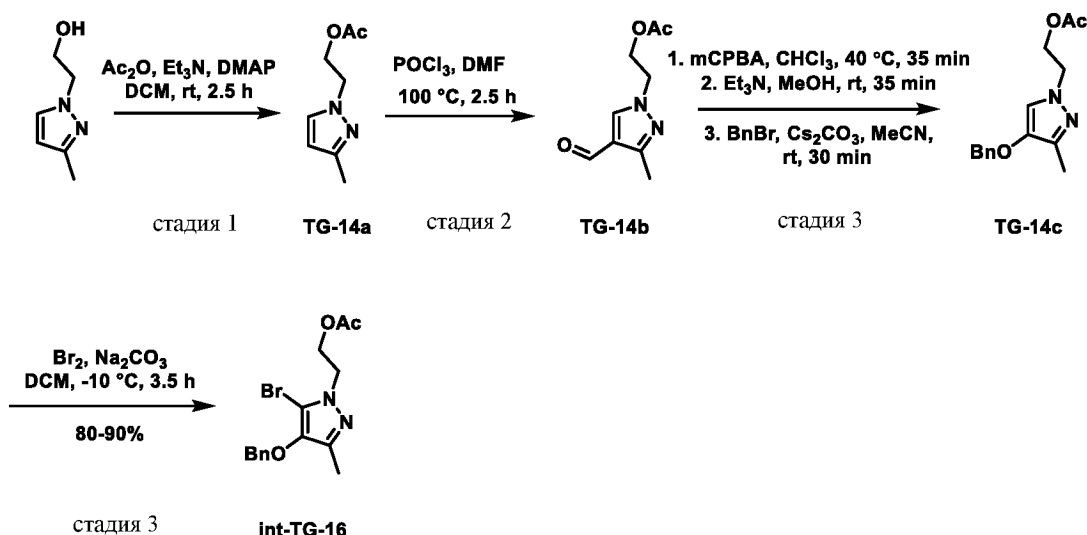
пиразол-4-ола в виде розового масла, который использовали без дополнительной очистки. В 100 мл колбу, содержащую 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ол (848 мг, 6,48 ммоль) в CH₃CN (32,4 мл), добавляли Cs₂CO₃ (4,23 г, 13 ммоль) и бензилбромид (1,16 мл, 9,73 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит с EtOAc, затем концентрировали. Неочищенный продукт адсорбировали на целите, очищали посредством ISCO (0-35% EtOAc в гептане) с получением 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразола (**TG-13a**) (1,1 г, 78%-ный выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.55-7.26 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 3.92 (q, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). *m/z* (ИЭР+) для (C₁₃H₁₆N₂O) 217,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез этил-2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-оксазол-5-карбоксилата (**Int-TG-15**)

К раствору 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразола (**TG-13a**) (308,0 мг, 1,42 ммоль) в THF (9,0 мл) по каплям при -63°C добавляли *n*-BuLi (0,490 мл, 1,22 ммоль, 2,5 М), реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при от -63 до -60°C. Затем при -60°C вводили ZnCl₂ (0,645 мл, 1,22 ммоль, 1,9 М), перемешивали при от -60 до -55°C в течение 30 мин, затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Цинкатный раствор (с = 0,13 М) использовали на следующей стадии. В сосуд загружали этил-2-бромоксазол-5-карбоксилат (200 мг, 0,909 ммоль) и XPhos-Pd-G2 (64,4 мг, 0,0818 ммоль) в диоксане (10 мл), проводили дегазацию в течение 5 мин. При к.т. вводили цинкатный раствор (10,5 мл, 1,36 ммоль, 0,13 М) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 90 мин. Реакционную смесь снова охлаждали путем погружения в ледяную воду, содержащую 1,25 мл 1М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc х 3. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 24 г, 0-30% EtOAc в гептане) с получением этил-2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-оксазол-5-карбоксилата (**Int-TG-15**) (141 мг, 58%-ный выход) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.20 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1,8, 7,6 Гц, 2H), 7.36 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.38 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7,2 Гц, 6H). *m/z* (ИЭР+) для (C₁₉H₂₁N₃O₄) 356,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Получение 2-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетата (**Int-TG-16**) в соответствии со Схемой TG-14

Схема TG-14



Стадия 1: Синтез 2-(3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этилацетата (TG-14a)

В 50 мл колбу при к.т. в течение 2,5 ч добавляли 2-(3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этан-1-ол (239 мг, 1,47 ммоль), ацетилацетат (180 мг, 1,76 ммоль, 167 мкл), триэтиламин (446 мг, 4,41 ммоль, 0,615 мл) и DMAP (35,9 мг, 0,294 ммоль) в DCM (20,0 мл). Реакционная смесь оставалась в виде суспензии. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат разбавляли DCM и промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этилацетата (**TG-14a**) (278, 86%-ный выход) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.59 (d, *J* = 1,95 Гц, 1H), 6.00 (d, *J* = 1,95 Гц, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 2.15 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H).

Стадия 2: Синтез 2-(4-формил-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этилацетата (TG-14b)

К смеси 2-(3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этилацетата (**TG-14a**) (254 мг, 1,51 ммоль) в DMF (993 мг, 13,6 ммоль, 1,05 мл) при к.т. добавляли оксихлорид фосфора (695 мг, 4,53 ммоль, 0,422 мл), через 2 мин наблюдали экзотермическую реакцию, реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли DCM и вливали в лед, перемешивая в течение 5 мин, водный слой осторожно подвергали нейтрализации с помощью насыщ. Na₂CO₃ до pH 8. Реакционные продукты экстрагировали DCM x 3. Органический слой промывали водой x 1 и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением 348 мг 2-(4-формил-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этилацетата (**TG-14b**) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =

9.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.48-4.22 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез 2-[4-(бензилокси)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетата (TG-14c)

В 25 мл колбу, содержащую 2-(4-формил-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этилацетат (**TG-14b**) (220 мг, 1,31 ммоль), добавляли хлороформ и *m*-CPBA (526 мг, чистота 77%, 2,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 35 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном, промывали смесью насыщ. Na₂SO₃ и насыщ. Na₂CO₃ x 1, устанавливали pH 8, экстрагировали DCM x 3, затем органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-[4-(формилокси)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетата, который использовали на следующей стадии без очистки. В 50 мл колбу, содержащую 2-[4-(формилокси)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетат (260 мг, 1,23 ммоль), добавляли MeOH и триэтиламин (161 мг, 1,59 ммоль, 0,222 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 35 мин. Раствор концентрировали в вакууме с получением 2-(4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-этилацетата в виде желтого масла, который непосредственно использовали на следующей стадии. В 50 мл колбу, содержащую 2-(4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)этилацетат (226 мг, 1,23 ммоль), добавляли MeCN (8 мл), карбонат цезия (480 мг, 1,47 ммоль) и бензилбромид (0,219 мл, 1,84 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, твердые частицы промывали EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт адсорбировали на диоксиде кремния, очищали посредством ISCO (12 г, 0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-[4-(бензилокси)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетат (**TG-14c**) (205 мг, 58% за 3 стадии), в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.50-7.24 (m, 6H), 4.88 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.14 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

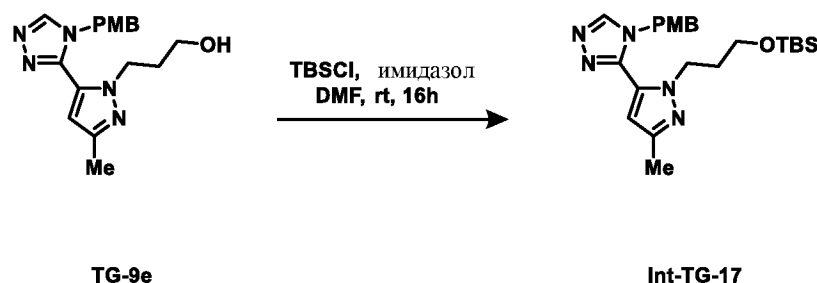
Стадия 4: Синтез 2-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетата (Int-TG-16)

К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилокси)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетата (**TG-14c**) (156,0 мг, 0,569 ммоль) и карбоната натрия (181 мг, 1,71 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) при -9°C добавляли бром (273 мг, 1,71 ммоль, 87,4 мкл). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. Na₂S₂O₃ при 0°C, экстрагировали DCM x 2, в вакууме удаляли

растворитель. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-70% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетат (**Int-TG-16**) (180 мг, 90%), в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7.31-7.45 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.29 (t, $J = 4,88$ Гц, 2H), 4.22 (t, $J = 4,88$ Гц, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$) 355,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Получение 3-[1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-17**) в соответствии со Схемой TG-15**

Схема TG-15



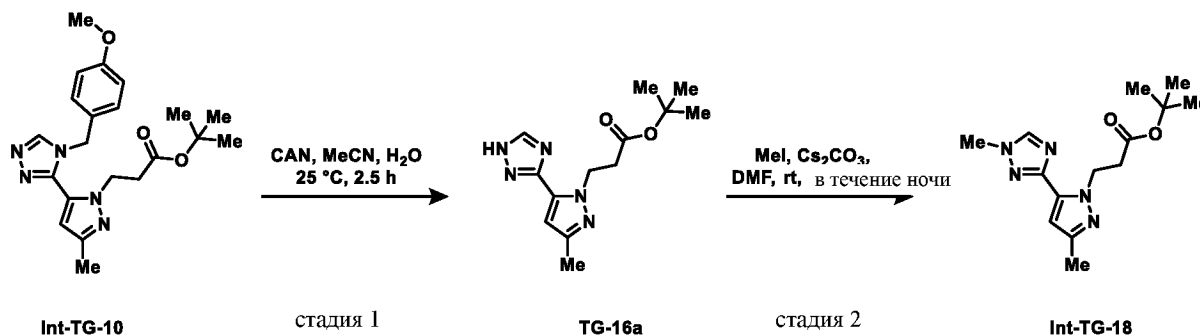
Стадия 1: Синтез 3-[1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (Int-TG-17**).**

К раствору 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (**TG-9e**) (600,0 мг, 1,44 ммоль) в DMF (6,0 мл) добавляли имидазол (490 мг, 7,20 ммоль) и TBSCl (651 мг, 4,32 ммоль). Полученный светло-желтый реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) с получением светло-коричневого раствора, который экстрагировали EtOAc (50 мл*3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили (безводный Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением светло-желтого масла. Неочищенный остаток дополнительно очищали с помощью хроматографа CombiFlash (MeOH в DCM, от 0 до 10% на 12 г силикагеля) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол (**Int-TG-17**) (550 мг, 86,5%), в виде светло-желтого масла. m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}$) 442,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Получение трет-бутил-3-[3-метил-5-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-1*H*-

пиразол-1-ил]-пропаноата (Int-TG-18) в соответствии со Схемой TG-16

Схема TG-16



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-3-[3-метил-5-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]-пропаноата (TG-16a).

К раствору *трет*-бутил-3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)пропаноата (**Int-TG-10**) (448,2 мг, 1,128 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли нитрат церия-аммония (CAN) (1830 мг, 3,34 ммоль) в H₂O (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2,5 часов. Реакционная смесь представляла собой желтый раствор. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и переносили в делительную воронку. Раствор экстрагировали EtOAc (50 мл *3). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток объединяли с неочищенным остатком другой партии, полученным в аналогичных условиях. Объединенные партии очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH, 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-3-[3-метил-5-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]-пропаноат (**TG-16a**) (263 мг, 54%), в виде желтого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₃H₂₀N₅O₂) 278,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

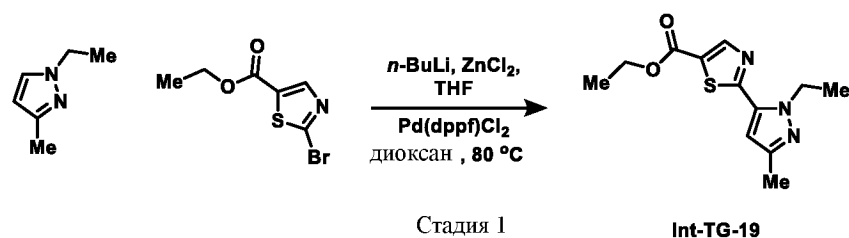
Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-3-[3-метил-5-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]-пропаноата (Int-TG-18).

К раствору *трет*-бутил-3-[3-метил-5-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]-пропаноата (**TG-16a**) (263 мг, 0,95 ммоль) и Cs₂CO₃ (775 мг, 2,38 ммоль, 2,4 экв.) в DMF (5,0 мл, 0,2 М) добавляли MeI (1,0 ммоль, 63 мкл, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 часов, в результате чего она превратилась в желтую суспензию. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходовался, а ТСХ (петroleumный эфир:EtOAc, 1:1, UV) показала три новых пятна. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали тремя порциями (по 5 мл) EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток

очищали посредством препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 2:1,5) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-3-[3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]-пропаноат (**Int-TG-18**) (170 мг, 61%), в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8.04 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.57 (s, 9H). m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$) 292,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Получение **этил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Int-TG-19) в соответствии со Схемой TG-17**

Схема TG-17



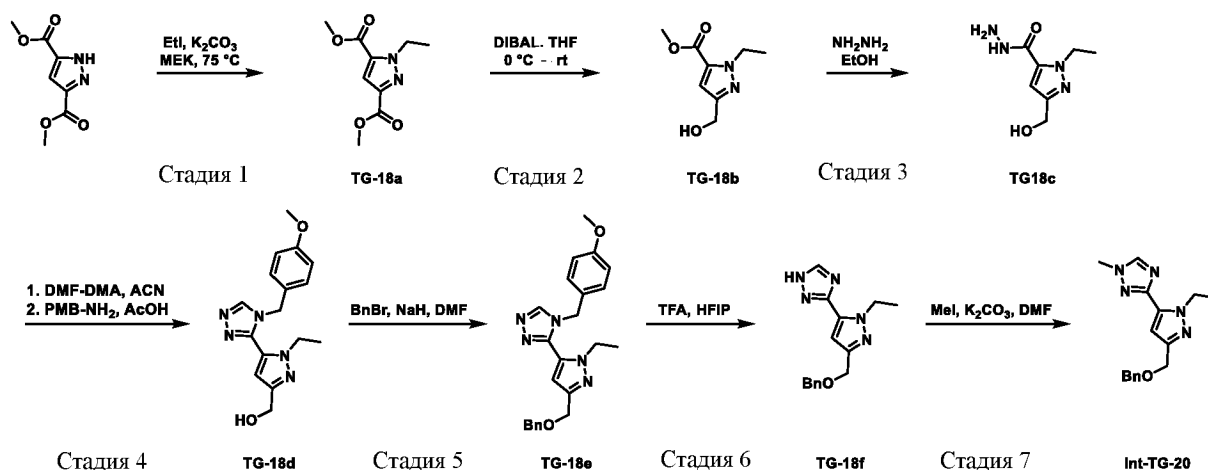
Стадия 1: Синтез этил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (Int-TG-19)

В высушенную 200 мл колбу в инертной атмосфере газообразного азота добавляли 1-этил-3-метилпиразол (1 г, 9,1 ммоль, 1,8 экв.) и THF (45 мл, 0,2 М). Смесь охлаждали до -30°C , затем добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в смеси гексанов, 4 мл, 10 ммоль, 2,2 экв.), получая желтый раствор вместе с небольшим количеством осадка. Через 20 мин аликвоту удаляли и гасили CD_3OD . Анализ этой аликвоты методом ГХ-МС показал только 30%-ное дейтерирование, вследствие чего к реакционной смеси добавляли дополнительное количество $n\text{-BuLi}$ (1 мл). Через дополнительные 45 мин анализ методом ГХ-МС, осуществленным вышеописанным способом, показал полное литирование. На этой стадии к реакционной смеси добавляли ZnCl_2 (1,9 М в THF, 7 мл, 13,2 ммоль, 2,8 экв.), поддерживая температуру -30°C . После завершения добавления колбу удаляли из охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Затем в колбу загружали свежегдегазированный диоксан (22,7 мл), что привело к образованию дополнительного осадка, а затем этил-2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилат (1,19 г, 5,05 ммоль, 1 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (555 мг, 0,15 экв.). После добавления всех реагентов реакционную смесь нагревали до 80°C . Через 1 ч анализ методом ЖХ-МС показал наличие массы продукта, вследствие чего колбу охлаждали до комнатной температуры, затем гасили насыщ. водным NH_4Cl . Двухфазный раствор

концентрировали под вакуумом для удаления летучих органических веществ и оставшийся водный слой переносили в делительную воронку. Раствор экстрагировали двумя порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали одной порцией рассола, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток адсорбировали на целите и подвергали очистке посредством колоночной хроматографии (автоматизированная колонка ISCO, 0-100% EtOAc/гептан; 0-5% MeOH/DCM). Анализ методом ТСХ выявил, что было элюировано два соединения, первое из которых, как было доказано, представляло собой продукт сочетания *n*-BuLi с тиазолом ($R_f = 0,5$, 4:1 гептан/EtOAc, активный UV), а второе было идентифицировано как продукт ($R_f = 0,4$, 4:1 гептан/EtOAc). Содержащие чистый продукт фракции, определенные с помощью ТСХ, собирали с получением указанного в заголовке этил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (**Int-TG-19**) (660 мг, 23%) в виде красного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8.38 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.63 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.39 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.40 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Получение 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-1,2,4-триазола (**Int-TG-20**) в соответствии со Схемой TG-18

Схема TG-18



Стадия 1: Синтез диметил-1-этил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (**TG-18a**)

К смеси диметил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (3,0 г, 16 ммоль) и карбоната калия (4,5 г, 33 ммоль) в бутан-2-оне (МЕК) (75 мл) добавляли этилийодид (1,6 мл, 20 ммоль). После нагревания при 75°C в течение 1 часа реакционную смесь охлаждали, затем разбавляли этилацетатом. Органические вещества промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток

очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, Isco, 0-50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой диметил-1-этил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**TG-18a**) (3,4 г, 98%), в виде прозрачной смоты, которая затвердевала в течение ночи. ЖХ-МС [M+H] = 213 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 7.26 (s, 1 H), 4.57 (q, *J* = 7,17 Гц, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 1.37 (t, *J* = 7,21 Гц, 3 H).

Стадия 2: Синтез метил-1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (TG-18b)

К охлажденному (ледяная баня) раствору диметил-1-этил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилата (**TG-18a**) (3,7 г, 17 ммоль) по каплям с помощью шприцевого насоса в течение 30 мин добавляли гидрид диизобутилалюминия (DIBAL) (1 М в DCM, 38 мл, 38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили через 1 час насыщенным тартратом натрия-калия. Раствор переносили в делительную воронку и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, Isco, 0-60% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (**TG-18b**) (2,7 г, 85%), в виде прозрачной смоты, которая затвердевала в течение ночи. ЖХ-МС [M+H] = 185 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 6.77 (s, 1 H), 5.10 (t, *J* = 5,81 Гц, 1 H), 4.45 (q, *J* = 7,17 Гц, 2 H), 4.41 (d, *J* = 5,75 Гц, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.32 (t, *J* = 7,21 Гц, 3 H).

Стадия 3: Синтез 1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-карбогидразида (TG-18c)

К раствору метил-1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (**TG-18b**) (2,7 г, 15 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидрат гидразина (7,2 мл, 150 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-карбогидразид (**TG-18c**) (2,7 г, больше 95%), в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9.71 (br s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.06 (t, *J* = 5,69 Гц, 1 H), 4.45 (q, *J* = 7,05 Гц, 4 H), 4.39 (d, *J* = 5,62 Гц, 2 H), 1.29 (t, *J* = 7,09 Гц, 3 H).

Стадия 4: Синтез (1-этил-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-пиразол-3-ил)метанола (TG-18d)

К смеси 1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-карбогидразида (TG-18c) (2,7 г, 15 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли диметилацеталь N,N-диметилформамида (DMF-DMA) (2,2 мл, 16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C, что привело к образованию желтого раствора. Через 30 мин добавляли 4-метоксибензиламин (PMB-NH₂) (1,5 мл, 16 ммоль), а затем уксусную кислоту (50 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C (выпаривали MeCN) в течение 1,5 часов, затем охлаждали. Раствор концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, Isco, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой (1-этил-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-пиразол-3-ил)метанол (TG-18d) (880 мг, 19%), в виде смолы. ЖХ-МС [M+H] = 185 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8.79 (s, 1 H), 6.94-7.01 (m, 2 H), 6.85-6.90 (m, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.03-5.14 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.11 (q, *J* = 7,17 Гц, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.14 (t, *J* = 7,15 Гц, 3 H).

Стадия 5: Синтез 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (TG-18e)

К раствору (1-этил-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-пиразол-3-ил)метанола (TG-18d) (805 мг, 2,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (17 мл) добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 308 мг, 7,7 ммоль). Через 10 мин добавляли бензилбромид (915 мкл, 7,7 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь гасили водой и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате и переносили в делительную воронку. Органическую фазу промывали 1 порцией воды, 1 порцией рассола, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол (TG-18e), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H] = 404 (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-1*H*-1,2,4-триазола (TG-18f)

К раствору 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (TG-18e) (неочищенного, из предыдущей стадии) в гексафторизопропиловом спирте (17 мл) добавляли трифторуксусную кислоту

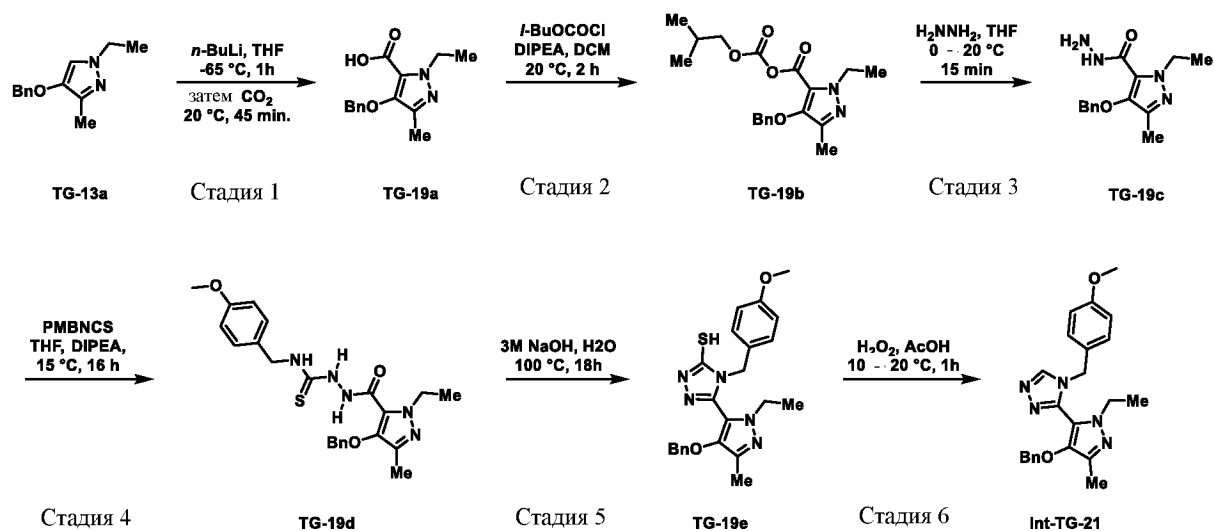
(1,9 мл, 25 ммоль). Полученный оранжевый раствор нагревали при 50°C в течение 3 ч, затем постепенно охлаждали до к.т. Раствор концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, Isco, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1H-пиразол-5-ил}-1H-1,2,4-триазол (**TG-18f**) (0,880 г), в виде янтарной смолы, загрязненной второстепенными примесями. ЖХ-МС [M+H] = 284 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8.58 (br s, 1 H), 7.33-7.38 (m, 5 H), 6.74 (s, 1 H), 4.55-4.62 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 1.34 (t, *J* = 7,15 Гц, 3 H).

Стадия 7: Синтез 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-1,2,4-триазола (Int-TG-20)

К смеси 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1H-пиразол-5-ил}-1H-1,2,4-триазола (**TG-18f**) (702 мг, 2,5 ммоль) и карбоната калия (1,0 г, 7,4 ммоль) в DMF (17 мл) добавляли метилйодид (460 мкл, 7,4 ммоль). Через 1 час реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в дихлорметане и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, Isco, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-1,2,4-триазол (**Int-TG-20**) (314 мг, 43%). ЖХ-МС [M+H] = 298 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8.60 (s, 1 H), 7.33-7.37 (m, 4 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 4.53-4.59 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 1.34 (t, *J* = 7,15 Гц, 3 H).

Получение 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазола (Int-TG-21) в соответствии со Схемой TG-19

Схема 19



Стадия 1: Синтез 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-19a)

Светло-желтый раствор 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразола (TG-13a) (2600 мг, 12,02 ммоль) в безводном THF (39 мл) охлаждали в бане с сухим льдом, затем при -65°C со скоростью, при которой внутренняя температура сохранялась >-60°C, добавляли *n*-BuLi (7,26 мл, 18,2 ммоль). После завершения добавления полученный желтый раствор перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Образовалась желтая-зеленая суспензия. Аликвоту смеси гасили MeOH-*d*₄, анализ методом ЯМР подтвердил, что имело место успешное литирование. Затем одной порцией добавляли избыточное количество твердого диоксида углерода (сухого льда). Смесь перемешивали при -65°C в течение 15 мин, затем удаляли из охлаждающей бани и оставляли постепенно нагреваться до к.т. при перемешивании в течение 45 минут. Раствор подкисляли конц. HCl до значения pH примерно 1 и концентрировали под вакуумом для удаления THF. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (100 мл*2) и сушили с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновую кислоту (TG-19a) (4700 мг), в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 13.23 (br s, 1H), 7.66-6.98 (m, 5H), 4.91 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбонил 2-метилпропил-карбоната (TG-19b)

К белой суспензии 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-19a) (4700 мг, 18,06 ммоль) в DCM (90 мл) добавляли DIPEA (9,44 мл, 54,2

ммоль) и *изо*-BuOCOCl (4,68 мл, 36,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование нового пика с массой желаемого продукта. Желтый раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбонил-2-метилпропил-карбонат (**TG-19b**) (12,5 г), в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₉H₂₅N₂O₅) 361,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидразида (TG-19c)

К бесцветному раствору гидрата гидразина (3,45 мл, 69,4 ммоль) в THF (30 мл) по каплям при 0°C добавляли суспензию 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбонил-2-метилпропил-карбоната (**TG-19b**) (12,5 г, 45,60 ммоль) в THF (60 мл). После добавления удаляли баню лед-вода и смесь оставляли постепенно нагреваться до к.т. (20°C) при перемешивании в течение дополнительных 15 мин. Анализ методом ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 2:1, UV и I₂) показал израсходование исходного материала и образование нового продукта. Желтую суспензию концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде (50 мл) и переносили в делительную воронку. Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 млх2). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. NH₄Cl (20 млх3), насыщ. NaHCO₃ (20 млх3), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Объединяли неочищенный материал (4,2 г) и неочищенный материал из параллельной партии (9,3 г) на этой стадии. Объединенные партии очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (80 г SiO₂, от 15% EtOAc/петролейный эфир до 100% EtOAc/петролейный эфир). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидразид (**TG-19c**) (7,2 г), в виде желтого масла, содержащего примеси. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₄H₁₉N₄O₂) 275,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез 2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбонил]-N-[(4-метоксифенил)метил]гидразин-1-карботиоамида (TG-19d)

К желтому раствору 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидразида (**TG-19c**) (6,1 г, 22,24 ммоль) в безводном THF (44 мл) добавляли DIPEA

(5750 мг, 44,5 ммоль) с последующим добавлением по каплям 1-(изотиоцианатометил)-4-метоксибензола (PMBNCS) (5,98 г, 33,4 ммоль) в безводном THF (11 мл). Желтый раствор перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование нового пика с массой желаемого продукта. Эту партию объединяли с меньшей параллельной партией для дальнейшей обработки. Объединенные партии концентрировали под вакуумом, переносили в делительную воронку с EtOAc и разбавляли водой (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (100 млх5). Объединенные органические экстракты промывали NH₄Cl (50 млх3), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растирали с EtOAc (150 мл) в течение 30 мин и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбонил]-N-[(4-метоксифенил)метил]гидразин-1-карботиоамид (**TG-19d**) (6,0 г), в виде белого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₃H₂₈N₅O₃S) 454,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.46 (br s, 2H), 8.52 (br s, 1H), 7.52-7.32 (m, 5H), 7.24 (br d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6.85 (br d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 5.03 (br s, 2H), 4.64 (br d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 4.42-4.15 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.26 (br t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Стадия 5: Синтез 5-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (TG-19e**)**

К суспензии 2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбонил]-N-[(4-метоксифенил)метил]гидразин-1-карботиоамида (**TG-19d**) (6,0 г, 13,23 ммоль) в H₂O (26,4 мл) добавляли NaOH (13,2 мл, 39,7 ммоль, 3М в H₂O). Реакционную смесь нагревали при 100°C при перемешивании в течение 18 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование нового пика с массой желаемого продукта. Раствор подвергали нейтрализации с помощью 1 н. HCl и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл*3). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 5-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (**TG-19e**) (5,74 г), в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 11.66 (br s, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.20 (br d, *J* = 1,7 Гц, 2H), 6.99 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6.69 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H),

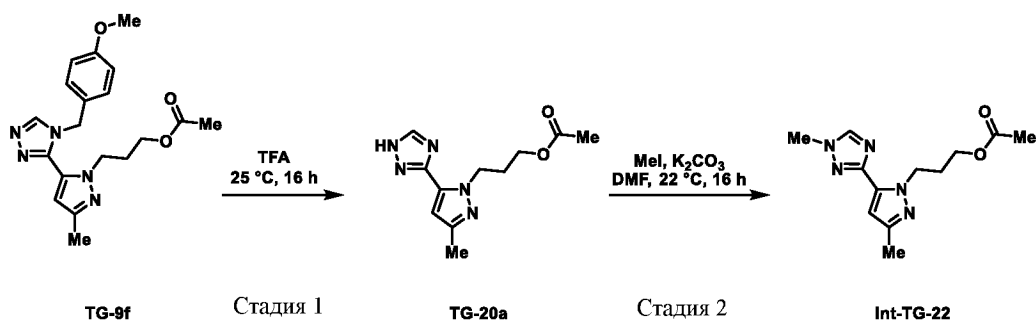
5.27 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.88 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 6: Синтез 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазола (Int-TG-21)

К желтому раствору 5-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (**TG-19e**) (5,74 г, 13,18 ммоль) в AcOH (26,4 мл) по каплям при 10°C добавляли H₂O₂ (52,8 мл, 520 ммоль). Было установлено, что реакция является экзотермической, поэтому реакционную колбу непосредственно перед завершением добавления переносили в баню лед-вода. После завершения добавления смесь постепенно нагревали до к.т. (20°C) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование нового пика с массой желаемого продукта. Раствор разбавляли водой (200 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (100 млх4). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. Na₂CO₃ (100 млх4), насыщ. Na₂SO₃ (100 млх3), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (120 г SiO₂, от 1,5% MeOH/EtOAc до 7,5% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол (**Int-TG-21**) (4,1 г, 77%), в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР+) для (C₂₃H₂₅N₅O₂) 404,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.12 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.20 (dd, $J = 2,9, 6,4$ Гц, 2H), 6.89 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6.76 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.04 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Получение 3-[3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (Int-TG-22) в соответствии со Схемой TG-20.

Схема TG-20



Стадия 1: Синтез 3-[3-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-

ил]пропил-ацетата (TG-20a)

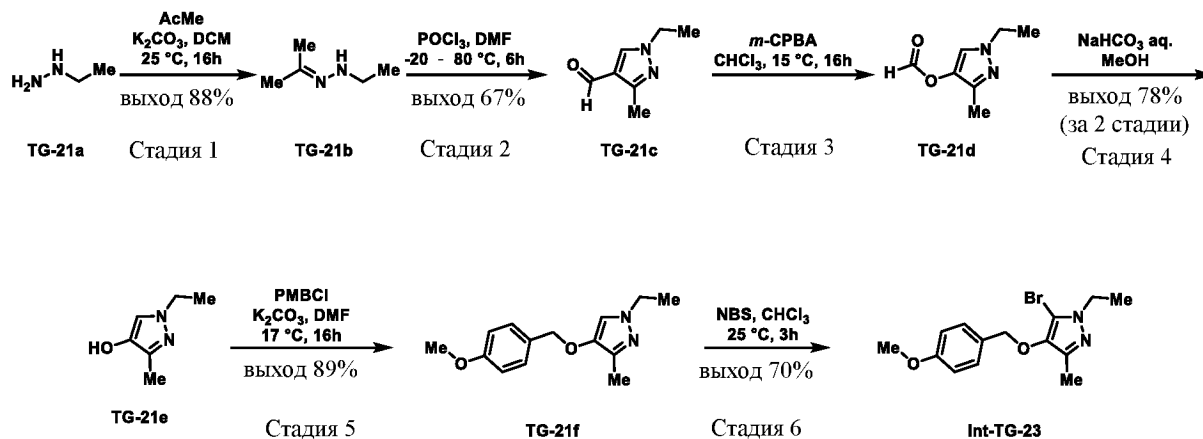
В круглодонную колбу, содержащую 3-(5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил-ацетат (1,0 г, 2,7 ммоль), при комнатной температуре добавляли TFA (10 мл, 0,3 М). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов, по окончании которых реакционный раствор превратился из прозрачного в красный. Анализ методом ТСХ (DCM/MeOH, 10/1, визуализация UV) показал, что исходный материал израсходовался. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде красной смолы. Этот неочищенный продукт разбавляли MeOH (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали, а фильтрат потом концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[3-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетат (**TG-20a**) (1,057 г, больше 99%), в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.60 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3.94 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (p, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1.93 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 3-[3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (Int-TG-22).

К раствору 3-[3-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (**TG-20a**) (757 мг, 1,94 ммоль) в DMF (8 мл) при комнатной температуре (20°C) добавляли K_2CO_3 (803 мг, 5,81 ммоль). После добавления реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно в течение 2 минут добавляли раствор MeI (358 мг, 2.52 ммоль) в DMF (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Образовалась бледно-желтая суспензия. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал полностью израсходовался и образовался желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали 2 порциями EtOAc/петролейный эфир (об./об.=2/1) по 10 мл. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (25 г SiO_2 , Isco, 0-3% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетат (**Int-TG-22**) (341,8 мг, 67%), в виде желтого масла, содержащего незначительное количество остаточного DMF. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) $\delta = 8.05$ (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.67 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.11 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (quin, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2.01 (s, 3H).

Получение 5-бром-1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-23) в соответствии со Схемой TG-21.

Схема TG-21



Стадия 1: Синтез 1-этил-2-(пропан-2-илиден)гидразина (TG-21b)

К смеси гидрохлоридной соли этилгидразина (TG-21a) (200 г, 1,50 моль) в DCM (3 л) добавляли ацетон (127,12 мл, 1,73 моль) и K₂CO₃ (519,51 г, 3,76 моль) при 25 °C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (500 мл x 3), фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-2-(пропан-2-илиден)гидразин (TG-21b) (280 г, 2,66 моль, 88%-ный выход), в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 4.26 (br s, 1H), 3.11 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.08 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (TG-21c)

POCl₃ (317,52 мл, 3,42 моль) по каплям добавляли к DMF (800 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -20 °C и по каплям при -20 °C добавляли раствор 1-этил-2-(пропан-2-илиден)гидразина (TG-21b) (140 г, 1,40 моль) в DMF (400 мл). Смесь перемешивали при -20 °C в течение 3 часов, по окончании которых ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до 25 °C. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и медленно вливали в лед (3 кг). Смесь делали щелочной, используя 30%-ный водн. NaOH (pH=9-10), с последующей экстракцией DCM (2 л x 3). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной

хроматографии (SiO₂, 0-50% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегид (**TG-21c**) (130 г, 940,89 ммоль, 67%-ный выход), в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Стадия 3: Синтез 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил формиата (**TG-21d**)

Реакцию проводили с 3 параллельными партиями. К смеси 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (**TG-21c**) (50 г, 361,88 ммоль) в CHCl₃ (1 л) порциями в течение 30 минут при 15°C добавляли *m*-CPBA (94,04 г, 463,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 15°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (200 мл x 2). К фильтрату добавляли K₂CO₃ (250,07 г, 1,81 моль) при 15°C и смесь перемешивали в течение 1 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходовался и образовался желаемый продукт. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (200 мл x 2). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка, который очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил формиат (**TG-21d**) (примерно 140 г), в виде черного масла. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H] = 155 (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ола (**TG-21e**)

К смеси 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил-формиата (**TG-21d**) (140 г, неочищенный продукт) в MeOH (50 мл) при 10°C добавляли водн. NaHCO₃ (150 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 10°C. Анализ методом ТСХ (пет. эфир: EtOAc, 1:1, UV визуализация, исходный материал: R_f = 0,55) показал, что исходный материал израсходовался. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (50 мл x 3). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка, который очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (SiO₂, 30-85% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ол (**TG-21e**) (90 г, 713,40 ммоль, 78%-ный выход), в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР+) для (C₆H₁₁N₂O) 127,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразола

(TG-21f)

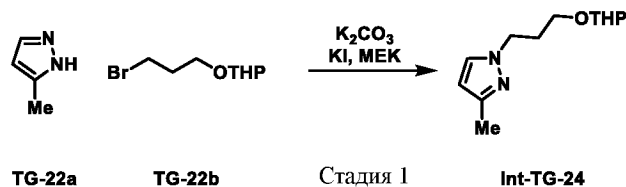
В реакционном сосуде к светло-коричневой суспензии 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ола (**TG-21e**) (10,0 г, 79,3 ммоль) и K₂CO₃ (16,4 г, 119 ммоль) в DMF (130 мл) при 17°C по каплям добавляли PMBCl (12,9 мл, 95,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 17°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал почти израсходовался и образовался новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc/петролейный эфир (об./об.=2/1, 300 млх2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (120 г SiO₂, Isco, 0-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол (**TG-21f**) (17,5 г, 89%), в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.39-7.28 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.99 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H). *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₄H₁₉N₂O₂) 247,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез 5-бром-1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразола (Int-TG-23)

К желтому раствору 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразола (**TG-21f**) (18,1 г, 73,6 ммоль) в CHCl₃ (500 мл) добавляли NBS (15,7 г, 88,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Анализ методом ТСХ (50% EtOAc/петролейный эфир, UV визуализация) показал, что исходный материал израсходовался и образовался новый продукт. Реакционную смесь объединяли с неочищенными реакционными смесями из 2 меньших партий. Объединенный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали DCM (200 мл*2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (120 г SiO₂, Isco, 13-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 5-бром-1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол (**Int-TG-23**) (17.43 г, 70%), в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.31 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6.89 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.08 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

Получение 3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразола (Int-TG-24) в соответствии со Схемой TG-22.

Схема TG-22

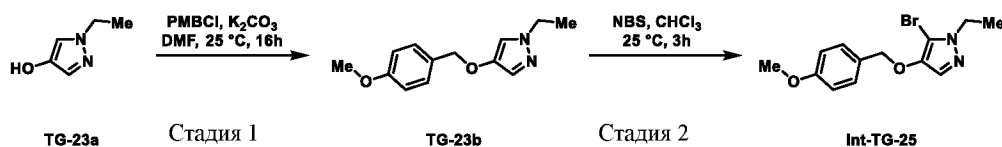


Стадия 1: Синтез 3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразола (Int-TG-24)

Смесь 5-метил-1*H*-пиразола (TG-22a) (980 мкл, 12 ммоль), 2-(3-бромпропокси)тетрагидро-2*H*-пирана (TG-22b) (4,1 мл, 24 ммоль), карбоната калия (3,4 г, 24 ммоль) и йодида калия (4,0 г, 24 ммоль) в 2-бутаноне (МЕК) (49 мл) нагревали в герметичной пробирке при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые частицы отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, Isco, 0-50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой (Int-TG-24) (704 мг, 26%), в виде масла в виде смеси региоизомеров 3:1. ЖХ-МС [M+H]⁺ = 225 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. (основной региоизомер) 7.53 (d, *J*=2,08 Гц, 1 H), 5.97 (dd, *J*=2,08, 0,37 Гц, 1 H), 4.50-4.52 (m, 1 H), 4.06 (t, *J*=6,91 Гц, 2 H), 3.72 (ddd, *J*=11,07, 7,82, 3,12 Гц, 1 H), 3.55-3.62 (m, 1 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.24-3.29 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.93-2.01 (m, 2 H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 1 H), 1.40-1.52 (m, 4 H).

Получение 5-бром-1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1*H*-пиразола (Int-TG-25) в соответствии со Схемой TG-23.

Схема TG-23



Стадия 1: Синтез 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1*H*-пиразола (TG-23b)

К раствору 1-этил-1*H*-пиразол-4-ола (TG-23a) (300 мг, 2,68 ммоль) в безводном DMF (4,5 мл) добавляли K₂CO₃ (407 мг, 2,94 ммоль) и PMBCl (461 мг, 2,94 ммоль). Полученную светло-красную реакционную суспензию перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 2:1, UV) показал, что исходный

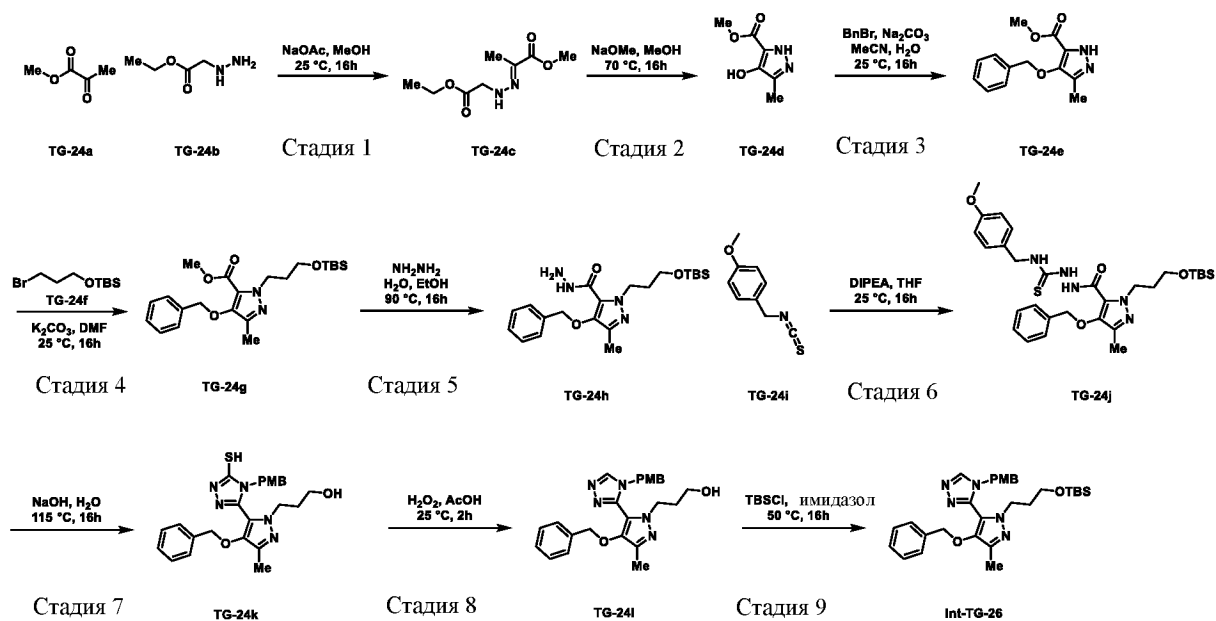
материал израсходовался. Полученную белую суспензию разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Органическую фазу промывали рассолом (3x30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (12 г SiO₂, Combi-Flash, EtOAc/петролейный эфир от 12,5% до 75%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1*H*-пиразол (**TG-23b**) (520 мг, 83%), в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.33 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.07 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.44 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 5-бром-1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1*H*-пиразола (**Int-TG-25**)

К бесцветному раствору 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1*H*-пиразола (**TG-23b**) (520 мг, 2,24 ммоль) в CHCl₃ (16 мл) порциями при комнатной температуре (25°C) добавляли NBS (598 мг, 3,36 ммоль). Полученную светло-красную смесь перемешивали при температуре в течение 3 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что реакция завершилась. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (40 г SiO₂, Combi-Flash, EtOAc/петролейный эфир от 5% до 30%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 5-бром-1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-1*H*-пиразол (**Int-TG-25**) (410 мг, 58,9%), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.34 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H). *m/z* (ИЭР+) для (C₁₃H₁₆BrN₂O₂) 311,8 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Получение **3-[4-(бензилокси)-1-(3-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-26**) в соответствии со Схемой TG-24**

Схема TG-24



Стадия 1: Синтез метил-(2E)-2-[2-(2-этоксид-2-оксоэтил)гидразинилиден]пропаноата (TG-24c)

К раствору метилпирувата (4000 мг, 39,18 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли ацетат натрия (3210 мг, 39,18 ммоль) и этил-гидразинилацетат (6060 мг, 39,2 ммоль). Полученный светло-желтый реакционный раствор перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь гасили H₂O (100 мл), которую добавляли к светло-желтому раствору. Раствор экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (200 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-(2E)-2-[2-(2-этоксид-2-оксоэтил)гидразинилиден]пропаноат (TG-24c) (7000 мг, 88%), в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 5.97 (br s, 1H), 4.28-4.16 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7,2 Гц, 3H). m/z (ИЭР+) для (C₈H₁₅N₂O₄) 202,9 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез метил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-24d)

К раствору метил-(2E)-2-[2-(2-этоксид-2-оксоэтил)гидразинилиден]пропаноата (TG-24c) (5200 мг, 25,72 ммоль) в MeOH (50,0 мл) добавляли NaOAc (4170 мг, 77,1 ммоль, 5M, 15,4 мл). Полученный бледно-желтый реакционный раствор перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь гасили 5% HCl

при 0°C, экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (150 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (40 г SiO₂, CombiFlash, EtOAc в петролейном эфире, от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (**TG-24d**) (2900 мг, 72%), в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.76 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). *m/z* (ИЭР+) для (C₆H₉N₂O₃), 156,8 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез метил-4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (**TG-24e**)

К раствору метил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (**TG-24d**) (2700 мг, 17,29 ммоль) в MeCN (30,0 мл) и воде (30,0 мл) добавляли бензилбромид (3250 мг, 19,0 ммоль) и Na₂CO₃ (2200 мг, 20,8 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (120 мл), которую добавляли к светло-коричневому реакционному раствору. Затем водную фазу экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (40 г SiO₂, CombiFlash, EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (**TG-24e**) (3640 мг, 85%), в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 10.59 (br s, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 5.14-5.01 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 3H), 2.08 (s, 3H). *m/z* (ИЭР+) для (C₁₃H₁₅N₂O₃) 246,9 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез метил-4-(бензилокси)-1-(3-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (**TG-24g**)

К раствору метил-4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (**TG-24e**) (3640 мг, 14,78 ммоль) и карбоната калия (4090 мг, 29,6 ммоль) в DMF (40,0 мл) добавляли (3-бромпропокси)-*трет*-бутилдиметилсилан (**TG-24f**) (4490 мг, 17,7 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (150 мл), которую добавляли к желтой реакционной суспензии. Водную фазу экстрагировали EtOAc (4x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2x150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали

и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (80 г SiO₂, CombiFlash, EtOAc в петролейном эфире, от 0 до 25%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(бензилокси)-1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (**TG-24g**) (3500 мг, 56%), в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.46-7.30 (m, 5H), 4.94 (s, 2H), 4.54-4.44 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 0.96-0.86 (m, 9H), 0.09-0.01 (m, 6H). *m/z* (ИЭР+) для (C₂₂H₃₅N₂O₄Si) 419,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез 4-(бензилокси)-1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбогидразида (TG-24h)

К раствору метил-4-(бензилокси)-1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (**TG-24g**) (3500 мг, 8,361 ммоль) в EtOH (40,0 мл) добавляли моногидрат гидразина (4270 мг, 83,6 ммоль). Полученный светло-желтый реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Светло-желтый реакционный раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбогидразид (**TG-24h**) (3500 мг, 100%), в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.13 (br s, 1H), 7.48-7.31 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.54 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.64 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (quin, *J* = 6,8 Гц, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

Стадия 6: Синтез 2-[4-(бензилокси)-1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил]-N-[(4-метоксифенил)метил]гидразин-1-карботиоамида (TG-24j)

К раствору 4-(бензилокси)-1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбогидразида (**TG-24h**), (3500 мг, 8,361 ммоль) в THF (40,0 мл) добавляли DIEPA (1620 мг, 12,5 ммоль) и 1-(изотиоцианатометил)-4-метоксибензол (**TG-24i**) (2100 мг, 11,7 ммоль). Полученный светло-желтый реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Желтый раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-[4-(бензилокси)-1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил]-N-[(4-метоксифенил)метил]гидразин-1-карботиоамид (**TG-24j**) (5000 мг). Неочищенный

материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для ($C_{30}H_{44}N_5O_4SSi$), 598,1 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 7: Синтез 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-5-сульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-24k)

К раствору неочищенного 2-[4-(бензилокси)-1-(3-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбонил]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]гидразин-1-карботиоамида (TG-24j) (5000 мг, 8,363 ммоль) в воде (65 мл) добавляли NaOH (1050 мг, 26,25 ммоль). Полученный желтый реакционный раствор перемешивали при 115°C (масляная баня) в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли DCM (100 мл), раствор подкисляли 1 М HCl до значения pH примерно 6 и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (1x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (80 г SiO₂, CombiFlash, DCM:MeOH, от 100% до 95%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-5-сульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропан-1-ол (TG-24k) (2900 мг, 74%), в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 12.18 (br s, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6.68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 5H), 3.39-3.27 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (td, J = 5,7, 11,4 Гц, 2H).

Стадия 8: Синтез 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-24l)

К раствору 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-5-сульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-24k) (2,9 г, 6,2 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл). Реакционную смесь охлаждали в бане с ледяной водой с последующим медленным добавлением H₂O₂ (24 мл). Ледяную баню удаляли и полученный светло-желтый реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили смесью лед-вода (100 мл) и Na₂SO₃. Раствор переносили в делительную воронку и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (80 г SiO₂, CombiFlash, EtOAc:MeOH, от

100% до 95%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ол (**TG-24I**) (2160 мг, 80%), в виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ = 8.03 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.13 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 6.92 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6.80 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (td, J = 5.4, 10,6 Гц, 2H). m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3$) 434,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 9: Синтез 3-[4-(бензилокси)-1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазола (Int-TG-26)

К раствору 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (**TG-24I**) (499 мг, 1,15 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли имидазол (414 мг, 6,08 ммоль) и TBSCl (520 мг, 3,45 ммоль). Полученный светло-желтый реакционный раствор перемешивали при 50°C (масляная баня) в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водн. NaCl и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (20 г SiO_2 , CombiFlash, DCM:MeOH, от 100% до 95%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол (**Int-TG-26**) (526,5 мг, 83%), в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ = 8.08 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 2.9, 6,7 Гц, 2H), 6.91 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6.82-6.71 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 2H), 0.85 (s, 10H), 0.04 - -0.04 (m, 6H). m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$) 548,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Получение 3-[4-(бензилокси)-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (Int-TG-27) в соответствии со Схемой TG-25.

Схема TG-25



Стадия 1: Синтез 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-

триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (TG-25a).

As₂O (0,22 мл, 2,3 ммоль) добавляли к раствору 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-24I) (498,9 мг, 1,151 ммоль) и DMAP (141,5 мг, 1,158 ммоль) в DCM (5,0 мл). Полученный бесцветный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл). Органический экстракт промывали рассолом (25 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетат (TG-25a) (535,9 мг, 97%-ный выход), в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.09 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3.88 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 (quin, J = 6,5 Гц, 2H). m/z (ИЭР+) для (C₂₆H₃₀N₅O₄) 476,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез 3-[4-(бензилокси)-3-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (TG-25b).

Бесцветный раствор 3-[4-(бензилокси)-5-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (TG-25a) (535,9 мг, 1,127 ммоль) в TFA (3,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с последующим азеотропным удалением остаточного TFA с помощью DCM (3x5 мл) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-3-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетат (TG-25b) (729,5 мг), в виде розовой смолы, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для (C₁₈H₂₁N₅O₃) 356,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

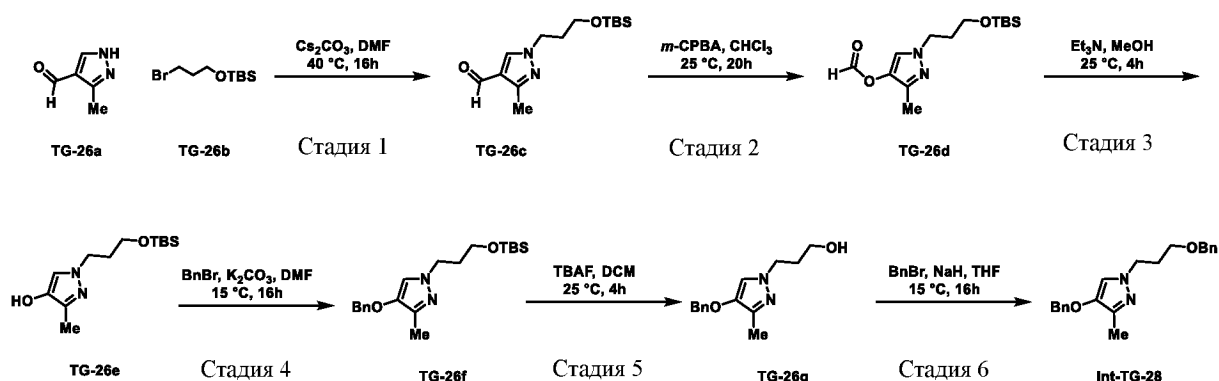
Стадия 3: Синтез 3-[4-(бензилокси)-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (Int-TG-27).

MeI (192 мг, 84,2 мкл, 1,35 ммоль) добавляли к белой суспензии 3-[4-(бензилокси)-3-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (TG-25b) (729,5 мг, 1,13 ммоль) и Cs₂CO₃ (1100 мг, 3,38 ммоль) в DMF (6,0 мл). Полученную не совсем белую суспензию перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (25 мл) и переносили в делительную воронку.

Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (12 г SiO₂, Isco, EtOAc/петролейный эфир, от 0 до 66%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропил-ацетат (**Int-TG-27**) (233,6 мг, 56%-ный выход), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.10 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.08 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). *m/z* (ИЭР+) для (C₁₉H₂₄N₅O₃) 370,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Получение 4-(бензилокси)-1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-28) в соответствии со Схемой TG-26.

Схема TG-26



Стадия 1: Синтез 1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (TG-26с).

К раствору 3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (**TG-26a**) (6800 мг, 61,75 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли Cs₂CO₃ (22100 мг, 67,9 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут добавляли (3-бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилан (**TG-26b**) (16400 мг, 64,8 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при 40 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли EtOAc (250 мл). Органический раствор промывали водой (350 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией (120 г SiO₂, Combi-Flash, от 100% петролейного эфира до 15% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (**TG-26с**)

(16405 мг, 94,1%, смесь региоизомеров примерно 1,5:1, с предпочтением в отношении **TG-26c**), в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ = 9.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H, минорный региоизомер), 7.83 (s, 1H, основной региоизомер), 4.20 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3.58 (dt, J = 1,9, 5,7 Гц, 2H), 2.58 (s, 3H, минорный региоизомер), 2.49 (s, 3H, основной региоизомер), 2.11-2.00 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 9H), 0.09-0.03 (m, 6H).

Стадия 2: Синтез 1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил-формиата (TG-26d).

К раствору 1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (**TG-26c**) (12,2 г, 43,2 ммоль) в CHCl_3 (150 мл) добавляли *m*-CPBA (14,9 г, 86,4 ммоль). Полученную белую реакционную суспензию перемешивали при 25°C (масляная баня) в течение 18 часов. Анализ методом ТСХ показал, что исходный материал израсходовался. Раствор, содержащий указанное в заголовке соединение, представляющее собой 1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил-формиат (**TG-26d**), использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР $^+$) для $(\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si})$ 299,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ола (TG-26e).

К раствору 1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил формиата (**TG-26d**) (12900 мг, 43,223 ммоль в 150 мл CHCl_3), разбавленному MeOH (100 мл), добавляли Et_3N (38 мл, 300 ммоль) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не превысила 25°C. Полученный светло-желтый реакционный раствор перемешивали при 25°C (масляная баня) в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой (350 мл) и переносили в делительную воронку. Водную смесь экстрагировали DCM (100 мл) и фазы разделяли. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток объединяли с другой неочищенной партией того же самого материала и очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (SiO_2 , от 100% петролейного эфира до 20% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(3-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ол (**TG-26e**) (5410 мг, 42%, одиночный региоизомер), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ = 7.03 (s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.04 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3.58 (t, J = 5,9 Гц,

2H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (quin, $J = 6,4$ Гц, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). m/z (ИЭР+) для ($C_{13}H_{27}N_2O_2Si$) 271,0 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез 4-(бензилокси)-1-(3-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-26f).

К раствору 1-(3-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ола (TG-26e) (7400 мг, 27,36 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли K_2CO_3 (5810 мг, 42,0 ммоль) и бензилбромид (4 мл, 6000 мг, 30 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (2x250 мл). Органическую фазу промывали рассолом и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (80 г SiO_2 , Combi-Flash, от 100% пет. эфира до 15% EtOAc/пет.) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-(3-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-3-метил-1H-пиразол (TG-26f) (9370 мг, 80%), в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 7.45-7.29$ (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3.56 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (quin, $J = 6,4$ Гц, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). m/z (ИЭР+) для ($C_{20}H_{33}N_2O_2Si$) 261,4 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез 3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-26g).

К раствору 4-(бензилокси)-1-(3-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-26f) (1500 мг, 4,160 ммоль) в THF (15 мл) добавляли TBAF (1000 мг, 4 ммоль, 1 М THF 4,2 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Анализ методом ТСХ показал, что исходный материал израсходовался. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (20 г SiO_2 , Combi-Flash, EtOAc:DCM = 10:1/MeOH = от 100% до 95%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ол (TG-26g) (1010 мг, 98%), в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta = 7.46-7.30$ (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3.60 (q, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2.88 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (quin, $J = 5,9$ Гц, 2H).

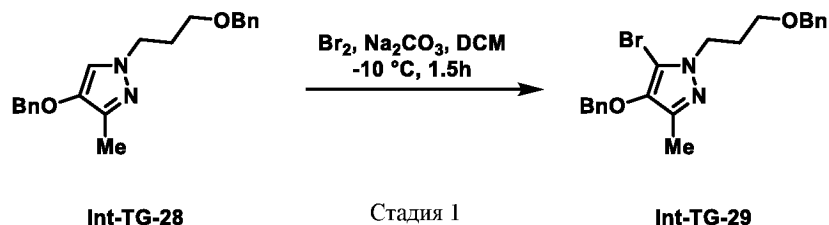
Стадия 6: Синтез 4-(бензилокси)-1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-28).

К раствору 3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-26g)

(1010 мг, 4,101 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли NaNH (197 мг, 4,92 ммоль) в бане с ледяной водой. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем по каплям добавляли раствор бензилбромида (536 мкл, 771 мг, 4,51 ммоль) в безводном THF (5 мл). После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (20 г SiO₂, Combi-Flash, от 100% пет. эфира до 80% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол (**Int-TG-28**) (1210 мг, 87%), в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.47-7.28 (m, 10H), 6.88 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3.40 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (quin, J = 6,3 Гц, 2H). m/z (ИЭР+) для (C₂₁H₂₅N₂O₂) 337,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Получение 4-(бензилокси)-1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-29) в соответствии со Схемой TG-27.

Схема TG-27

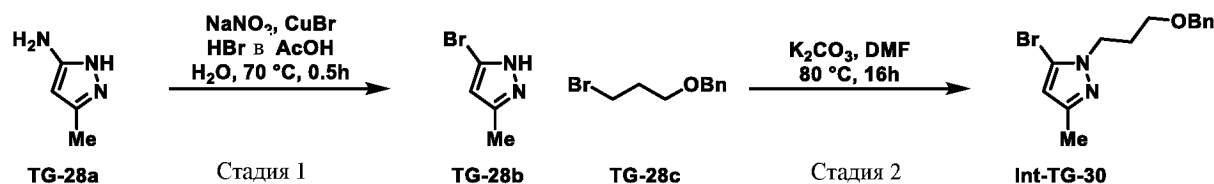


Стадия 1: Синтез 4-(бензилокси)-1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-29)

К перемешиваемому раствору 4-(бензилокси)-1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразола (**Int-TG-28**) (350 мг, 1,04 ммоль) в DCM (15 мл), охлажденному в ледяной бане до -10°C, добавляли Na₂CO₃ (386 мг, 3,64 ммоль) с последующим добавлением Br₂ (600 мкл, 250 мг, 1,56 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре от -10°C до -20°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. Na₂S₂O₃ и экстрагировали DCM (2x45 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (40 г SiO₂, CombiFlash, от 100% пет. эфира до 20% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(бензилокси)-1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-3-метил-1H-пиразол (**Int-TG-**

29) (384 мг, 88%), в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.45-7.28 (m, 9H), 4.92 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3.45 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2.15-2.06 (m, 5H). m/z (ИЭР+) для $(\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2)$ 415,1 $(\text{M}+\text{H})^+$ (экспериментально определенное значение).

Получение 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-3-метил-1*H*-пиразола (Int-TG-30) в соответствии со Схемой TG-28.



Стадия 1: Синтез 5-бром-3-метил-1*H*-пиразола (TG-28b)

3-Метил-1*H*-пиразол-5-амин (**TG-28a**) (10 г, 100 ммоль) в НВг.АсОН (150 мл) добавляли к CuBr (14,8 г, 103 ммоль). Темный раствор нагревали до 70°C. К раствору медленно добавляли NaNO₂ (7,81 г, 113 ммоль) в H₂O (40,0 мл), используя капельную воронку, обеспечивающую постоянное давление. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение дополнительных 30 минут. Реакционную смесь извлекали из нагревательного устройства и оставляли охлаждаться до к.т. Реакционную смесь разбавляли 100 мл THF и гасили 100 мл воды. Раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали Na₂S₂O₃, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 5-бром-3-метил-1*H*-пиразол (**TG-28b**) (1900 мг, 11%), в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₄H₆BrN₂) 161,8 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

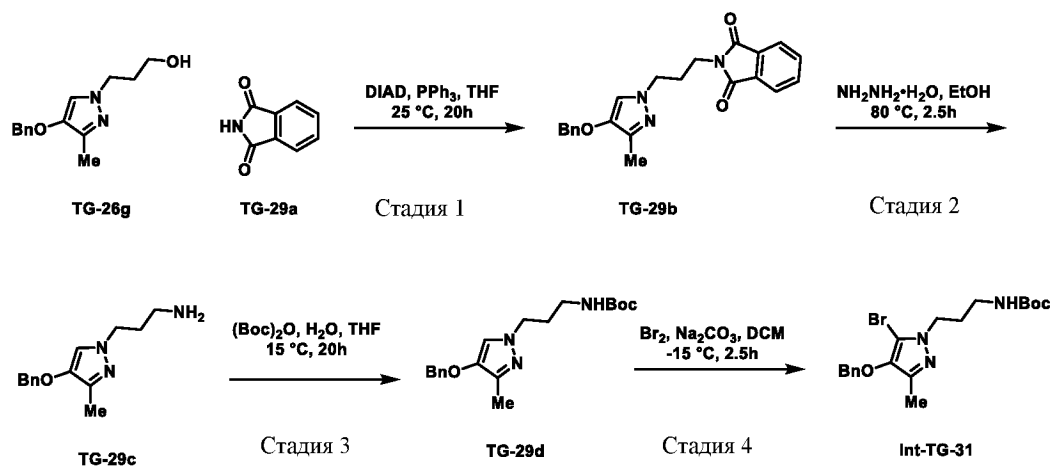
**Стадия 2: Синтез 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-3-метил-1*H*-пиразола
(Int-TG-30)**

К бледно-желтому раствору [(3-бромпропокси)метил]бензола (**TG-28c**) (1500 мг, 4,7 ммоль) в DMF (45 мл) добавляли 5-бром-3-метил-1H-пиразол (**TG-28b**) (470 мг, 2,05 ммоль) и K₂CO₃ (3100 мг, 22,4 ммоль) при комнатной температуре. После добавления реакционную смесь затем перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционный раствор объединяли с другой неочищенной партией того же самого материала и гасили

водой. Раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, Combi-Flash, от 100% пет. эфира до 20% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой (**Int-TG-30**) (1800 мг), в виде смеси региоизомеров. Этот материал дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18, 150 x 25 мм x 5 мкм, вода/MeCN с 0,05% NH₄OH, скорость потока 30 мл/мин, 25 инъекций). Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-бром-3-метил-1H-пиразол (**Int-TG-30**) (399 мг, 20%, минорный региоизомер), в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.40-7.28 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.23 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3.48 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (quin, J = 6,5 Гц, 2H).

Получение трет-бутил-{3-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил}карбамата (Int-TG-31**) в соответствии со Схемой 29.**

Схема 29



Стадия 1: Синтез 2-{3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (TG-29b**).**

Раствор 3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (**TG-26g**) (255 мг, 1,04 ммоль) и DIAD (230 мг, 1,14 ммоль) в THF (3,5 мл) медленно, с помощью канюли добавляли к раствору фталимида (**TG-29a**) (168 мг, 1,14 ммоль) и PPh₃ (285 мг, 1,09 ммоль) в THF (3 мл). Колбу и канюлю ополаскивали дополнительной порцией сухого THF и все переносили в реакционную смесь для обеспечения полного добавления. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (25 г SiO₂, CombiFlash, от 100% пет. эфира до 30% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-{3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (**TG-29b**) (330 мг, 84%), в виде желтой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.91-7.80 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 3.1, 5.4 Гц, 2H), 7.48-7.29 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.72 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.21 (quin, J = 6.7 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H). m/z (ИЭР+) для (C₂₂H₂₂N₃O₃) 376,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез 3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-амин (TG-29c).

К смеси 2-{3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (**TG-29b**) (330 мг, 0,879 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли гидрат гидразина (426 мкл, 440 мг, 8,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали в бане лед-вода и осадки отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-амин (**TG-29c**) (210 мг, 97%), в виде желтой смолы. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для (C₁₄H₂₀N₃O) 246,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил}карбамата (TG-29d).

К раствору 3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-амин (**TG-29c**) (210 мг, 0,856 ммоль) в THF (6,0 мл) и H₂O (2 мл) добавляли (Boc)₂O (280 мг, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (10 г SiO₂, Combi-Flash, от 100% пет. до 40% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропил}карбамат (**TG-29d**) (220 мг, 74%), в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.46-7.30 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.76 (br s, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 3.08 (q, J = 5.9 Гц, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (quin, J = 6.6 Гц, 2H), 1.45 (s,

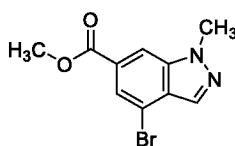
9H). m/z (ИЭР+) для ($C_{19}H_{28}N_3O_3$) 346,1 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропил}карбамата (Int-TG-31).

Перемешанный раствор *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропил}карбамата (**TG-29d**) (220,0 мг, 0,637 ммоль) в DCM (15,0 мл) охлаждали в ледяной бане до -20°C. К раствору добавляли Na_2CO_3 (236 мг, 2,23 ммоль) с последующим добавлением Br_2 (68 мкл, 1,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -15°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. $Na_2S_2O_3$ со скоростью, при которой внутренняя температура сохранялась ниже 10°C. Раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали DCM (2x45 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (10 г SiO_2 , Combi-Flash, от 100% пет. эфира до 50% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропил}карбамат (**Int-TG-31**) (262,5 мг, 97%), в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ = 7.46-7.31 (m, 5H), 4.93 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (quin, J = 6,5 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H).

Получение промежуточных соединений с головной группой (HG)

Получение метил-4-бром-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (Int-HG-01) в соответствии со Схемой HG-1.



Получение метил-4-бром-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксилата (Int-HG-02) в соответствии со Схемой HG-1.

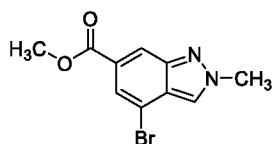
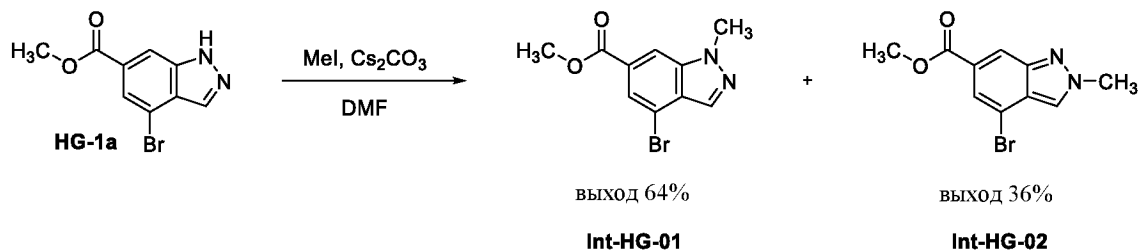


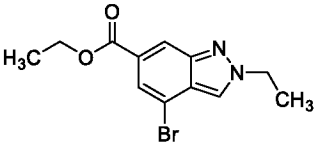
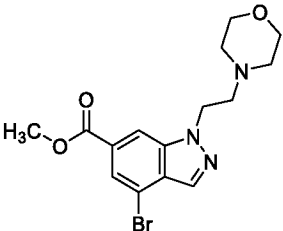
Схема HG-1:



К смеси метил-4-бром-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**HG-1a**) (2,00 г, 7,84 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,11 г, 15,7 ммоль) в DMF (20,0 мл) добавляли йодметан (1,42 г, 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при 16°C в течение 16 ч, получая коричневую суспензию. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием массы продукта. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли насыщенным водным NH₄Cl (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (20 г SiO₂, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-4-бром-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**Int-HG-01**) (1,36 г, 64%-ный выход) в виде элюирующегося первым региоизомера в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7.97 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (s, 3H). Метил-4-бром-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксилат (**Int-HG-02**) (751 мг, 36%-ный выход) получали в виде элюирующегося вторым региоизомера в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.42 (t, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

Промежуточные соединения Int-HG-03, Int-HG-04 и Int-HG-05 получали согласно способам, используемым для синтеза метил-4-бром-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**Int-HG-01**) и метил-4-бром-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксилата (**Int-HG-02**), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик. Если было необходимо, то разделение региоизомерных смесей осуществляли стандартными методами, известными из уровня техники.

Соединение №	Структура/Название согласно номенклатуре ИЮПАК	Аналитические данные
Int-HG-03		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.12 (t, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 4.52-

	этил 4-бром-1-этил-1 <i>H</i> -индазол-6-карбоксилат	4.45 (m, 2H), 4.47-4.39 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1.44 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); m/z (ИЭР ⁺) для (C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₂) 298,8 (M+H) ⁺ .
Int-HG-04	 этил 4-бром-2-этил-2 <i>H</i> -индазол-6-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.45 (t, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 4.52 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 4.41 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1.67 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1.42 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); m/z (ИЭР ⁺) для (C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₂) 296,8 (M+H) ⁺ .
Int-HG-05	 метил 4-бром-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1 <i>H</i> -индазол-6-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 4.57 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.80-3.55 (m, 4H), 2.90 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2.65-2.28 (m, 4H); m/z (ИЭР ⁺) для (C ₁₅ H ₁₈ BrN ₃ O ₃) 367,7 (M+H) ⁺ .

Получение метил-4-бром-1-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1*H*-индазол-6-карбоксилата (Int-HG-06) в соответствии со Схемой HG-2.

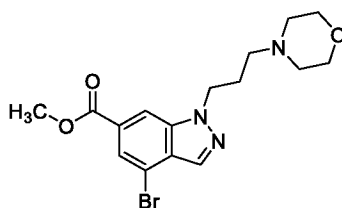
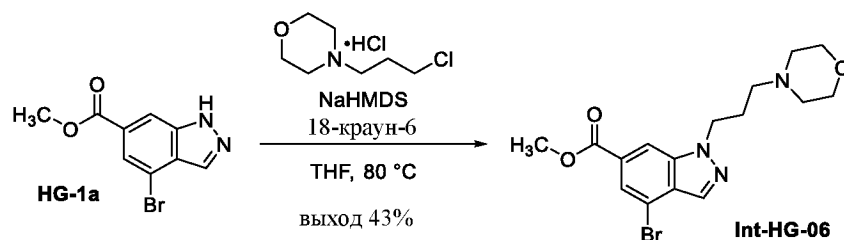


Схема HG-2:



К раствору метил-4-бром-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**HG-1a**) (502 мг, 1,97 ммоль) в THF (10 мл) добавляли гидрохлорид 4-(3-хлорпропил)морфолина (409 мг, 2,5

ммоль), 18-краун-6 (51,8 мг, 0,196 ммоль) и раствор NaHMDS (1,0 М в THF, 2,2 мл, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 80% EtOAc/петролейный эфир, затем 10% MeOH/EtOAc) с получением метил-4-бром-1-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1*H*-индазол-6-карбоксилата (327 мг, 43%-ный выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7.95 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 4.53 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2.35 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2.23 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2.11 (p, $J = 6,4$ Гц, 2H); m/z (ИЭР $^+$) для ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3$) 383,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Получение метил-4,6-дихлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (Int-HG-08) в соответствии со Схемой HG-3.

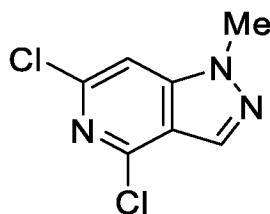
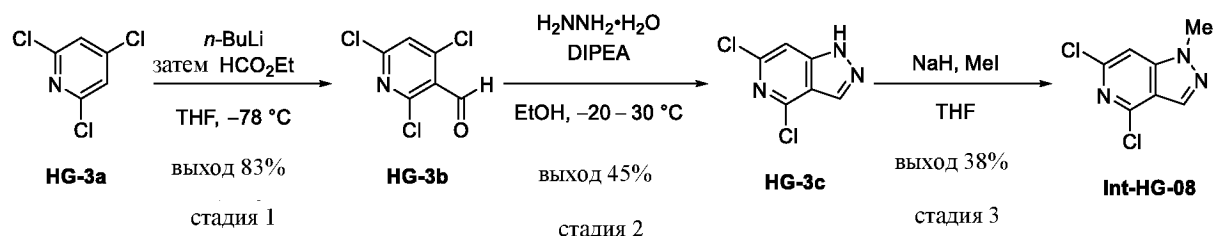


Схема HG-3:



Стадия 1: Синтез 2,4,6-трихлорпиридин-3-карбальдегида (HG-3b).

Раствор 2,4,6-трихлорпиридина (**HG-3a**) (9,00 г, 49,3 ммоль) в безводном THF охлаждали до -68°C (внутренняя температура) в атмосфере N_2 и по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 20,7 мл, 51,8 ммоль), поддерживая реакционную температуру ниже -63°C (внутренняя температура). Смесь перемешивали при -68°C (внутренняя температура) в течение 30 мин. По каплям добавляли этилформиат (4,75 г, 64,1 ммоль), поддерживая реакционную температуру ниже -63°C (внутренняя температура). Смесь перемешивали при -68°C (внутренняя температура) в течение 1 ч. Анализ методом ТСХ показал израсходование исходного материала. Смесь вливали в 1:1 смесь льда и насыщенного водного NH_4Cl (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем

экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, 0-5% EtOAc/петролейный эфир). Смешанные фракции снова очищали посредством флэш-хроматографии (20 г SiO₂, 0-5% EtOAc/петролейный эфир). Партии продукта объединяли с получением 2,4,6-трихлорпиридин-3-карбальдегида (**HG-3b**) (8,62 г, 83%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез 4,6-дихлор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (**HG-3c**).

Раствор 2,4,6-трихлорпиридин-3-карбальдегида (**HG-3b**) (4,00 г, 19,0 ммоль) и DIPEA (7,62 г, 58,9 ммоль) в EtOH (100 мл) охлаждали до -20°C в атмосфере N₂ и по каплям добавляли моногидрат гидразина (3,81 г, 76,0 ммоль). Смесь перемешивали при -20°C в течение 24 ч, а затем при 30°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал образование продукта с желаемой массой. Раствор концентрировали досуха. Полученные твердые частицы подвергали суспендированию с 1:2 EtOAc/петролейный эфир (300 мл) в течение 30 мин. Твердые частицы собирали фильтрованием. Осадок на фильтре очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 8-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4,6-дихлор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (**HG-3c**) (1,6 г, 45%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14.06 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез 4,6-дихлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (**Int-HG-08**).

К раствору 4,6-дихлор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (**HG-3c**) (1,25 г, 6,65 ммоль) в безводном THF при 0°C добавляли NaNH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 500 мг, 12,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем по каплям при той же самой температуре добавляли йодметан (1,89 г, 13,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем в течение 16 ч при 25°C. Анализ методом ТСХ (2:1 EtOAc/петролейный эфир) показал полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного NH₄Cl (20 мл) и затем концентрировали для удаления THF. Водную смесь экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 5-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4,6-дихлор-1-метил-1*H*-

пиразоло[4,3-*c*]пиридина (**Int-HG-08**) (510 мг, 38%-ный выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.42 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 4.12 (s, 3H).

Получение 1-[2-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)этил]пиперидин-4-карбонитрила (Int-HG-09) в соответствии со Схемой HG-4.

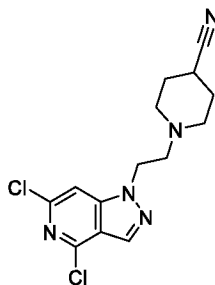
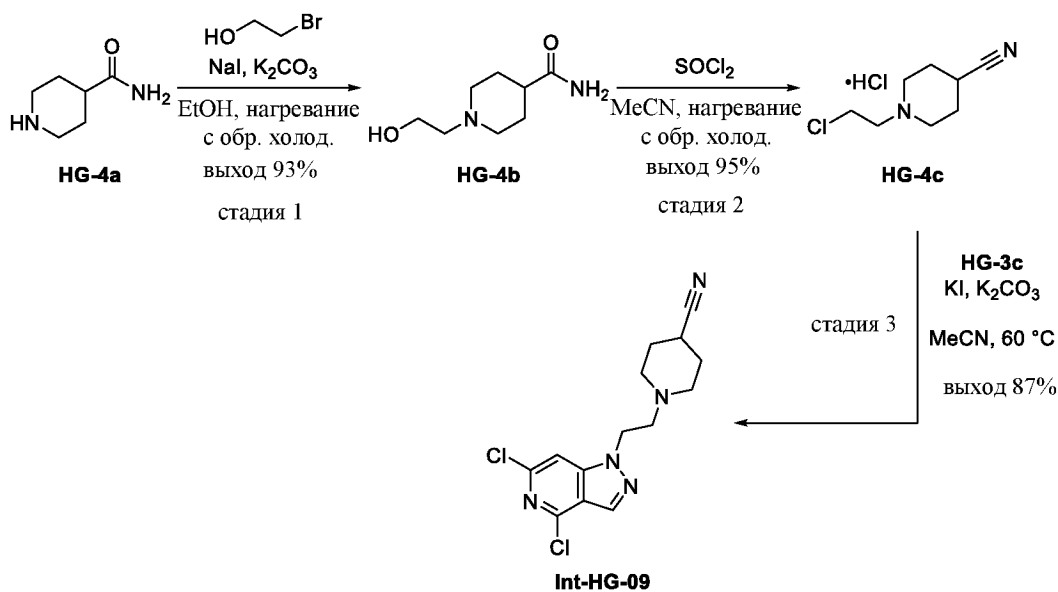


Схема HG-4:



Стадия 1: Синтез 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбоксамида (HG-4b).

К раствору пиперидин-4-карбоксамида (**HG-4a**) (1,00 г, 7,80 ммоль) в EtOH (15,0 мл) последовательно добавляли 2-бромэтанол (1,17 г, 9,36 ммоль), K_2CO_3 (2,32 г, 16,8 ммоль) и NaI (117 мг, 0,780 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 20 ч. Анализ методом ТСХ (1:15 MeOH/DCM) показал израсходование исходного материала. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха с получением 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбоксамида (**HG-4b**) (1,25 г, 93%-ный выход), который использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.24 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.82-4.28 (m, 1H), 3.51 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2.89 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 2.38 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2.05 (tt, $J = 11,6, 4,0$ Гц, 1H),

1.94 (td, $J = 11,7, 2,6$ Гц, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H).

Стадия 2: Синтез гидрохлорида 1-(2-хлорэтил)пиперидин-4-карбонитрила (HG-4c).

К суспензии 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбоксамида (**HG-4b**) (1,25 г, 7,26 ммоль) в MeCN (15,0 мл) добавляли SOCl_2 (4,32 г, 36,3 ммоль), поддерживая реакционную температуру ниже 5°C (внутренняя температура). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч и затем концентрировали досуха с получением гидрохлорида 1-(2-хлорэтил)пиперидин-4-карбонитрила (**HG-4c**) (1,45 г, 95%-ный выход) в виде коричневого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.51 (br s, 1H), 4.10 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3.70-3.35 (m, 4H), 3.21-2.92 (m, 3H), 2.38-1.98 (m, 4H).

Стадия 3: Синтез 1-[2-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)этил]пиперидин-4-карбонитрила (Int-HG-09).

К раствору 4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (**HG-3c**) (500 мг, 2,66 ммоль) и гидрохлорида 1-(2-хлорэтил)пиперидин-4-карбонитрила (**HG-4c**) (834 мг, 3,99 ммоль) в MeCN (10,0 мл) добавляли K_2CO_3 (1,10 г, 7,98 ммоль) и KI (44,1 мг, 0,266 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Анализ методом ТСХ (1:1 EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного материала. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-[2-(4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)этил]пиперидин-4-карбонитрила (**Int-HG-09**) (750 мг, 87%-ный выход) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 4.40 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2.85 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2.73-2.54 (m, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 4H).

Получение 5-бром-3-метил-1H-индазол-7-карбонитрила (Int-HG-10) в соответствии со Схемой HG-5.

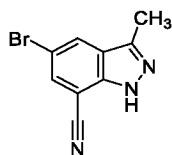
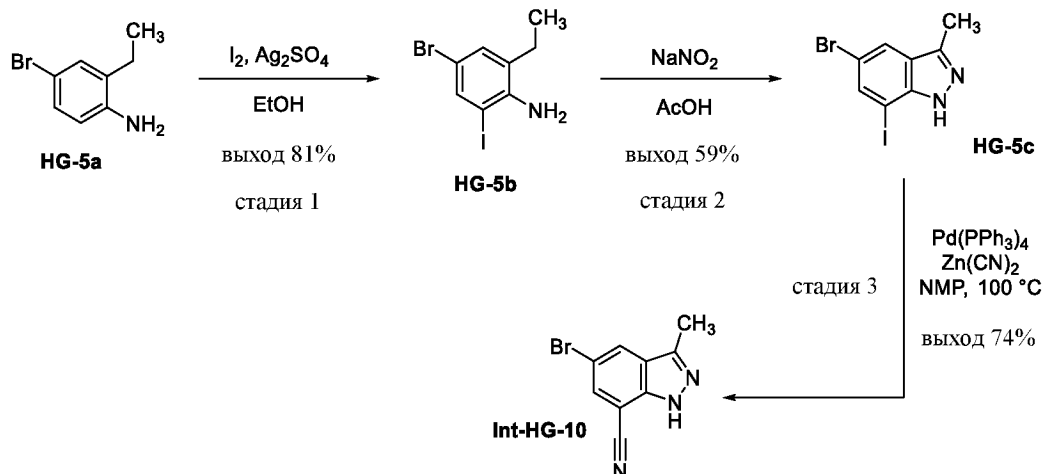


Схема HG-5:



Стадия 1: Синтез 4-бром-2-этил-6-йоданилина (HG-5b).

К раствору 4-бром-2-этиланилина (HG-5a) (1,00 г, 5,00 ммоль) в EtOH (20,0 мл) добавляли I₂ (1,27 г, 5,00 ммоль) и Ag₂SO₄ (1,56 г, 5,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Анализ методом ТСХ (1:3 EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного материала. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным Na₂S₂O₃ (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (20 г SiO₂, 0-5% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-бром-2-этил-6-йоданилина (HG-5b) (1,32 г, 81%-ный выход) в виде темно-красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7.14 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4.12 (br s, 2H), 2.51 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1.24 (t, *J* = 7,5 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 5-бром-7-йод-3-метил-1H-индазола (HG-5c).

К раствору 4-бром-2-этил-6-йоданилина (HG-5b) (1,32 г, 4,05 ммоль) в HOAc (20,0 мл) при комнатной температуре добавляли NaNO₂ (279 мг, 4,05 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Анализ методом ТСХ (1:10 EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (20 г SiO₂, 0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-7-йод-3-метил-1H-индазола (HG-5c) (810 мг, 59%-ный выход) в виде розового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7.82 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₈H₆BrIN₂) 338,8 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 5-бром-3-метил-1H-индазол-7-карбонитрила (Int-HG-10).

К раствору 5-бром-7-йод-3-метил-1H-индазола (HG-5c) (500 мг, 1,48 ммоль) в

NMP (5,0 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Zn(CN)_2$ (105 мг, 0,890 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (171 мг, 0,148 ммоль). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 4 ч. Анализ методом ТСХ (1:1 EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного материала. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным NH_4Cl (3x50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (4 г SiO_2 , 0-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением 5-бром-3-метил-1*H*-индазол-7-карбонитрила (**Int-HG-10**) (260 мг, 74%-ный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 2.60 (s, 3H).

Получение 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (Int-HG-11**) в соответствии со Схемой HG-6.**

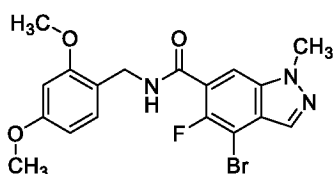
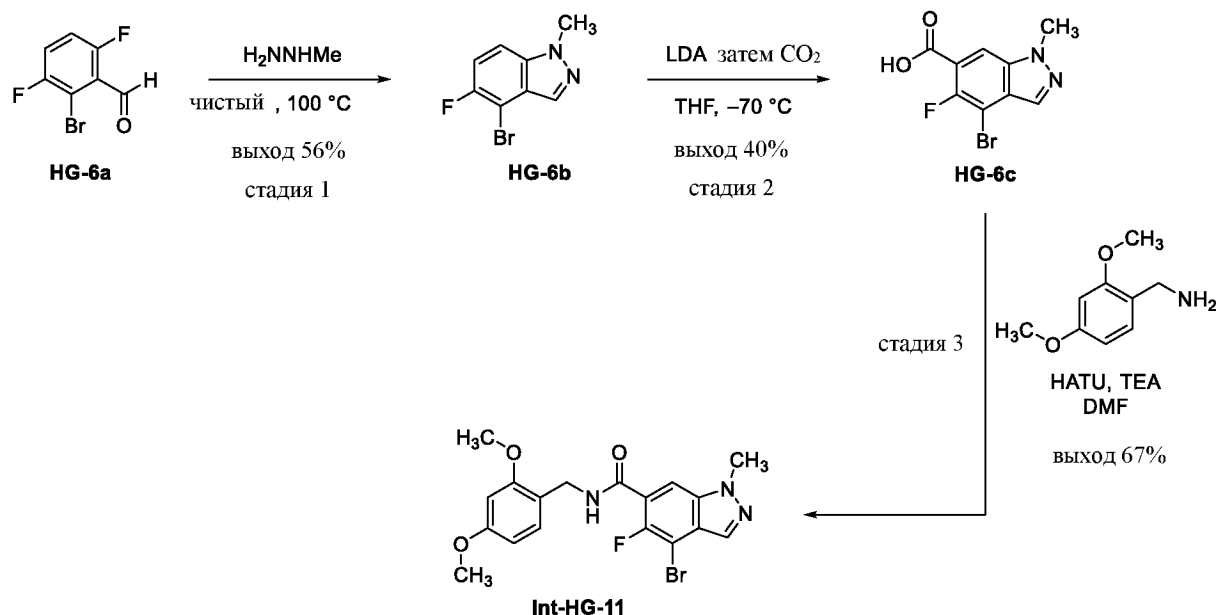


Схема HG-6:



Стадия 1: Синтез 4-бром-5-фтор-1-метил-1*H*-индазола (HG-6b**).**

Смесь 2-бром-3,6-дифторбензальдегида (**HG-6a**) (900 мг, 4,18 ммоль) и метилгидразина (1,35 г, 29,3 ммоль) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 24 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 20% EtOAc/гептан) с получением 4-бром-5-фтор-1-метил-1*H*-индазола (**HG-6b**) (532 мг, 56%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 0,61 Гц, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 4.09 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -120,6 (br s, 1F); *m/z* (ИЭР+) для (C₈H₆BrFN₂) 229,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 4-бром-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоновой кислоты (HG-6c).

Раствор 4-бром-5-фтор-1-метил-1*H*-индазола (**HG-6b**) (100 мг, 0,437 ммоль) в THF (4,37 мл) охлаждали при -70°C в атмосфере N₂. По каплям добавляли раствор LDA (1,0 М в THF, 0,611 мл, 0,611 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, поддерживая реакционную температуру ниже -60°C с получением оранжевой реакционной смеси. CO₂ (газ) барботировали через реакционную смесь в течение 10 мин с получением прозрачного реакционного раствора. Смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли H₂O и подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ (5 мл). Смесь промывали гептаном (2х). Водный слой подкисляли 1 н. HCl до значения pH примерно 2 и затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоновой кислоты (**HG-6c**) (48 мг, 40%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13.57 (br s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 5,32, 0,79 Гц, 1H), 8.13 (d, *J* = 0,86 Гц, 1H), 4.14 (s, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -119,85 (s, 1F); *m/z* (ИЭР+) для (C₉H₆BrFN₂O₂) 273,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамид (Int-HG-11).

К раствору 4-бром-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоновой кислоты (**HG-6c**) (47 мг, 0,170 ммоль) в DMF (1,72 мл) добавляли 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (34,5 мг, 0,207 ммоль), TEA (34,8 мг, 0,344 ммоль) и NATU (98,2 мг, 0,258 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в H₂O и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (4 г SiO₂, 60% EtOAc/гептан) с получением 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамид (**Int-HG-11**) (49 мг, 67%-ный выход) в виде

белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.21 (dd, $J = 5,38, 0,86$ Гц, 1H), 8.00 (d, $J = 0,86$ Гц, 1H), 7.33-7.46 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 2,32$ Гц, 1H), 6.47 (dd, $J = 8,19, 2,32$ Гц, 1H), 4.61-4.67 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -121,51 (s, 1F); m/z (ИЭР+) для $(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3\text{O}_3)$ 422,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Получение метил-8-бром-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксилата (Int-HG-12) в соответствии со Схемой HG-7.

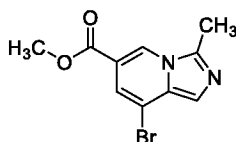
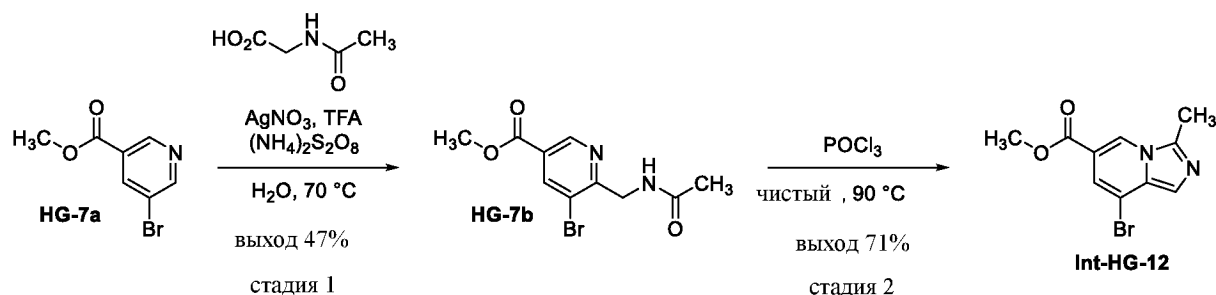


Схема HG-7:



Стадия 1: Синтез метил-6-(ацетамидометил)-5-бромпиридин-3-карбоксилата (HG-7b).

В круглодонную колбу загружали метил-5-бромпиридин-3-карбоксилат (**HG-7a**) (1,00 г, 4,63 ммоль), *N*-ацетилглицин (916 мг, 7,82 ммоль) и AgNO_3 (78,6 мг, 0,463 ммоль). Колбу продували Ar и затем добавляли H_2O (8,25 мл) и TFA (106 мг, 0,926 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и по каплям в течение 30 мин добавляли раствор $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,90 г, 8,33 ммоль) в H_2O (2,75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Водный слой подщелачивали до значения pH примерно 9 путем добавления NH_4OH и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водным NaHCO_3 (1 М, 10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 100% гептан, затем 100% EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc) с получением метил-6-(ацетамидометил)-5-бромпиридин-3-карбоксилата (**HG-7b**) (619 мг, 47%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8.46 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.68 (d, $J = 4,3$ Гц, 2H), 3.98 (s,

3H), 2.14 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез метил-8-бром-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксилата (Int-HG-12).

Смесь метил 6-(ацетамидометил)-5-бромпиридин-3-карбоксилата (**HG-7b**) (300 мг, 1,04 ммоль) и POCl₃ (7,05 г, 46,0 ммоль) перемешивали при 90°C. Через 1 ч анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Смесь разбавляли H₂O, подщелачивали водным K₂CO₃ (1 М, 50 мл) и экстрагировали DCM (3х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 100% гептан, затем 10% MeOH/EtOAc) с получением метил-8-бром-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксилата (**Int-HG-12**) (200 мг, 71%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.76 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.13 (br s, 3H).

Получение 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоновой кислоты (Int-HG-13) в соответствии со Схемой HG-8.

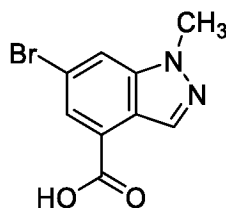
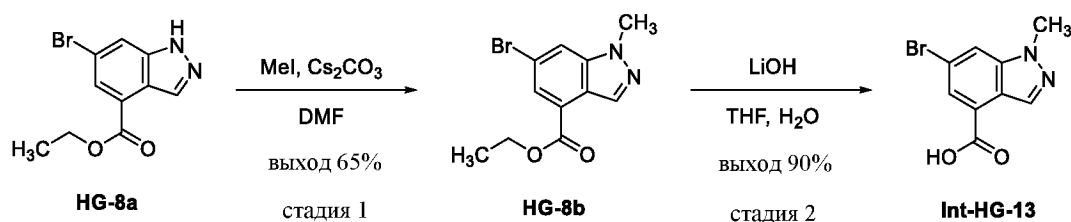


Схема HG-8:



Стадия 1: Синтез этил-6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоксилата (HG-8b).

К раствору этил-6-бром-1*H*-индазол-4-карбоксилата (**HG-8a**) (1,05 г, 4,12 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,68 г, 8,23 ммоль) в DMF (20,0 мл) добавляли йодметан (744 мг, 5,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Анализ методом ТСХ (1:4 EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-50%

Стадия 2: Синтез 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоновой кислоты (Int-HG-13).

Получение 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карботиоамида (Int-HG-14) в соответствии со Схемой HG-9.



Стадия 1: Синтез 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоксамида (HG-9a).

Суспензию этил-6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоксилата (**HG-8b**) (148 мг, 0,550 ммоль) в метанольном растворе NH₃ (7 н. в MeOH, 2,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 36 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Смесь концентрировали досуха с получением 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоксамида (**HG-9a**) (138 мг, 99%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H

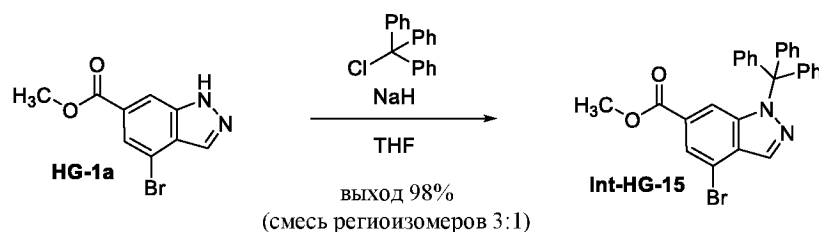
ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.82 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7.64 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H); m/z (ИЭР+) для ($C_9H_8BrN_3O$) 253,7 ($M+H$) $^+$.

Стадия 2: Синтез 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карботиоамида (Int-HG-14).

К суспензии 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоксамида (HG-9a) (135 мг, 0,531 ммоль) в безводном PhMe (3,0 мл) добавляли реагент Лавессона (215 мг, 0,531 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5x15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2x5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с DCM с получением 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карботиоамида (Int-HG-14) (93,5 мг, 65%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.20 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.33 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8.18 (t, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4.11 (s, 3H); m/z (ИЭР+) для ($C_9H_8BrN_3O$) 269,6 ($M+H$) $^+$.

Получение метил-4-бром-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилата (Int-HG-15) в соответствии со Схемой HG-10.

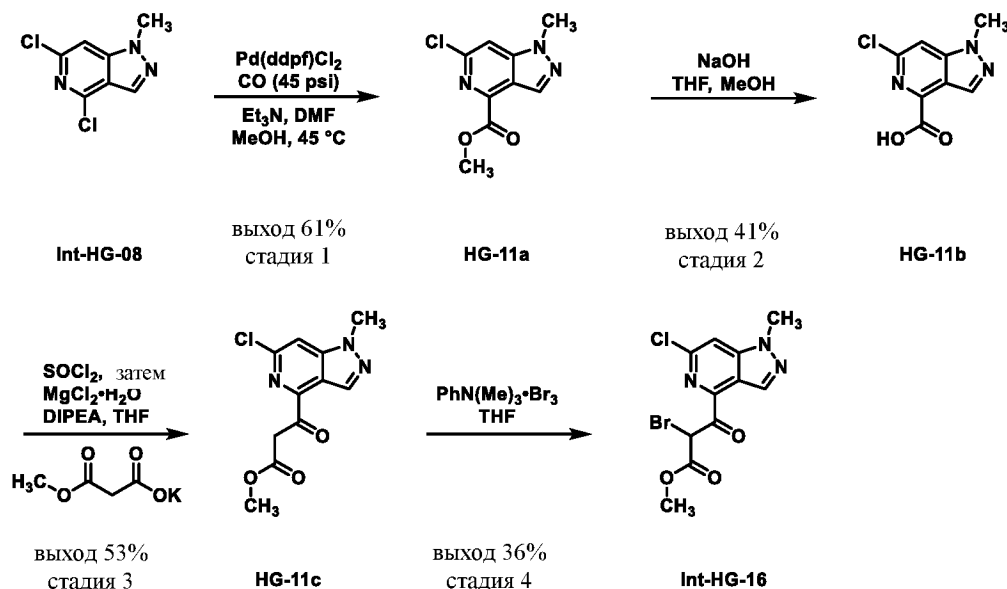
Схема HG-10:



Раствор метил-4-бром-1*H*-индазол-6-карбоксилата (HG-1a) (10,0 г, 39,2 ммоль) в THF (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 1,88 г, 47,0 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C и затем добавляли трифенилметилхлорид (13,1 г, 47,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Анализ методом ТСХ показал израсходование исходного материала. Смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические вещества промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (120 г SiO₂, 0-15% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-4-бром-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилата (Int-HG-15) (19,1 г, 98%-ный выход) в виде смеси *N*-1 и *N*-2 региоизомеров 3:1, которую использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.67-8.12 (m, 1H), 8.06-7.80 (m, 1H), 7.51-7.03 (m, 16H), 4.21-3.45 (m, 3H).

Получение метил-2-бром-3-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноата (Int-HG-16) в соответствии со Схемой HG-11.

Схема HG-11:



Стадия 1: Синтез метил-6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоксилата (HG-11a)

К раствору 4,6-дихлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-08) (50,0 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (36,2 мг, 0,0495 ммоль) и TEA (0,103 мл, 0,742 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45 °C под газообразным CO (45 фунт-сила/кв. дюйм (psi)) в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли постепенно охлаждаться до к.т. с последующим фильтрованием через набивку из целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 0-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоксилат (HG-11a) (34 мг, 61%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоновой кислоты (HG-11b)

К суспензии метил-6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоксилата (HG-11a) (345 мг, 1,53 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли 1M NaOH (3,32 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Раствор концентрировали с получением белого твердого вещества, которое затем сушили под глубоким вакуумом. Твердое вещество растворяли в 1 н. HCl (2 мл), а потом разбавляли

H₂O. После перемешивания образовался твердый осадок, который собирали фильтрованием. Затем отфильтрованные твердые частицы сушили под глубоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоновую кислоту (**HG-11b**) (132 мг, 41%-ный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 13.88 (br s, 1H), 8.50 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8.18 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 4.10 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез метил-3-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноата (HG-11c)

В колбу (колбу А) загружали метил-малонат калия (104 мг, 0,665 ммоль), гидрат хлорида магния (54,9 мг, 0,576 ммоль) и DIPEA (0,193 мл, 1,11 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч.

В отдельную колбу (колбу В) добавляли 6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоновую кислоту (**HG-11b**) (100 мг, 0,443 ммоль) и тионилхлорид (3,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали для удаления избытка тионилхлорида. Остаток охлаждали до 0°C в ледяной бане. На этой стадии смесь из колбы А добавляли в колбу В и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 мин. Затем реакционную смесь нагревали при/до 70°C в течение 2 ч. Раствор извлекали из нагревательного устройства и оставляли охлаждаться до к.т. К раствору добавляли 1 н. HCl и смесь переносили в делительную воронку. Раствор экстрагировали 3 порциями DCM и объединенные экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-3-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноат (**HG-11c**) (120 мг, 53%-ный выход), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

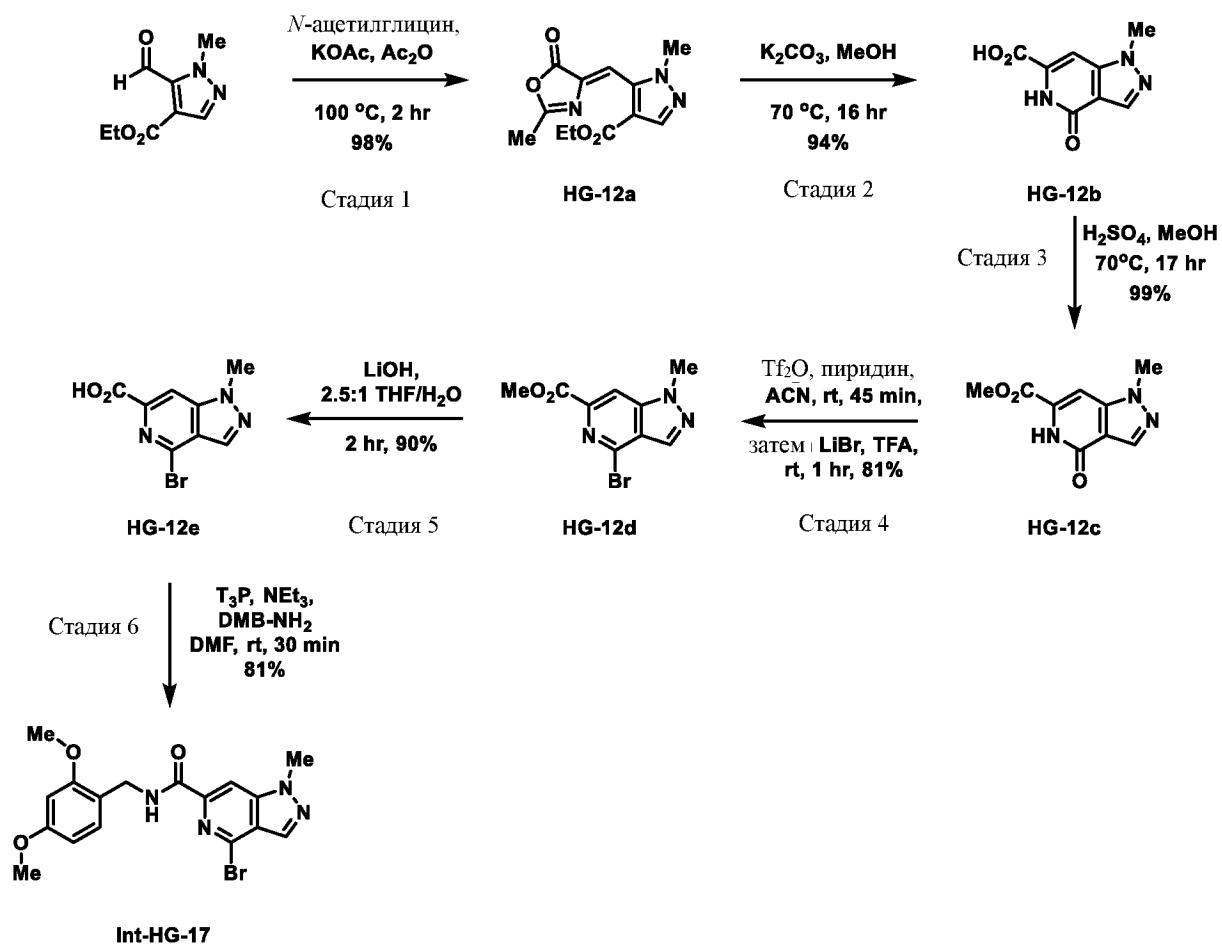
Стадия 4: Синтез метил-2-бром-3-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноата (Int-HG-16)

К раствору метил-3-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноата (**HG-11c**) (118 мг, 0,441 ммоль) в THF добавляли трибромид триметилфениламмония (182 мг, 0,485 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, за которую произошло выпадение осадка. Твердые частицы отфильтровывали и фильтрат переносили в делительную воронку с DCM с последующим разбавлением путем добавления 10% Na₂S₂O₈. Фазы разделяли и водную фазу

экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, Isco, 0-30% EtOAc в DCM) с получением желаемого продукта со значительными примесями. Материал еще раз подвергали очистке посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, Isco, от 100% DCM до 50% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-2-бром-3-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноат (**Int-HG-16**) (55 мг, 36%-ный выход), в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.65 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8.33 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); *m/z* (ХИАД⁺) для (C₁₁H₉BrN₃O₃) 346,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Получение метил-2-бром-3-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноата (Int-HG-17) в соответствии со Схемой HG-12.

Схема HG-12



Стадия 1: Синтез этил-1-метил-5-{[(4*Z*)-2-метил-5-оксо-1,3-оксазол-4-илиден]метил}пиразол-4-карбоксилата (HG-12a**)**

К раствору этил-5-формил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (10,7 г, 58,6

ммоль) и N-ацетилглицина (10,3 г, 88,0 ммоль, 1,5 экв.) в уксусном ангидриде (15 мл, 4 М) при комнатной температуре добавляли ацетат калия (9,09 г, 88,0 ммоль, 1,5 экв.), и к этой суспензии добавляли дополнительные 5 мл As_2O для повторного индуцирования перемешивания. Затем сверху устанавливали холодильник Findenser и смесь нагревали до 100°C. В процессе нагревания белая мутная суспензия стала прозрачным желтым раствором, а через 10 минут превратилась в коричневый раствор. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Анализ методом ТСХ (2:1 гептан/ EtOAc , KMnO_4 пятно) показал израсходование исходного материала ($R_f = 0,61$) одновременно с образованием продукта ($R_f = 0,29$). Затем реакционную смесь переносили в 100 мл стакан, ополаскивая реакционный сосуд DCM, и по каплям добавляли насыщ. водный бикарбонат натрия при перемешивании с использованием магнитной мешалки до тех пор, пока не прекратилось выделение пузырьков газа. После этого содержимое этого стакана переносили в делительную воронку, где отделяли органический слой. Потом водный слой экстрагировали 4х 100 мл 3:1 DCM/ iPrOH и 2х 150 мл DCM. Объединенные органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Полученный темно-коричневый остаток растворяли в примерно 5 мл DCM. К смеси по каплям добавляли МТВЕ (примерно 5 мл), и полученную смесь потом вливали в колбу, содержащую 200 мл гептана. После обработки ультразвуком из раствора выпало в осадок желтое твердое вещество и его отфильтровывали при пониженном давлении. Затем маточный раствор оставляли стоять при 0°C в течение 2 ч, после чего извлекали другую партию продукта и опять фильтровали при пониженном давлении. Эти две партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой этил-1-метил-5-{[(4Z)-2-метил-5-оксо-1,3-оксазол-4-илиден]метил}пиразол-4-карбоксилат (**HG-12a**), в виде аморфного светло-желтого твердого вещества (15,2 г, 98%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (HG-12b**)**

К этил-1-метил-5-{[(4Z)-2-метил-5-оксо-1,3-оксазол-4-илиден]метил}пиразол-4-карбоксилату (**HG-12a**) (15,2 г, 57,8 ммоль) в метаноле (57,8 мл, 1 М) добавляли карбонат калия (16,8 г, 116 ммоль, 2 экв.) и затем сосуд закрывали и нагревали до 70°C. После перемешивания в течение 16 ч, первоначальный темно-коричневый мутный раствор стал светлее и превратился в желто-коричневый. Исходя из анализа методом ЖХ-МС, весь

исходный материал израсходовался, так что охлажденную смесь фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре промывали MeOH и МТВЕ. Добавление МТВЕ к полученному фильтрату привело к выпадению в осадок дополнительного количества твердого вещества, которое снова отфильтровывали, используя то же самое оборудование. Твердый осадок на фильтре затем суспендировали в H₂O и подкисляли до pH 1, добавляя конц. HCl. Желто-коричневое твердое вещество выпало в осадок, который отфильтровывали при пониженном давлении, после чего фильтрат разбавляли 1:1 MeOH/МТВЕ и опять фильтровали при пониженном давлении. Эти две партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновую кислоту (**HG-12b**), в виде желто-коричневого, аморфного твердого вещества (10,46 г, 94%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.56 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез метил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (**HG-12c**)

К 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоте (**HG-12b**) (10,46 г, 54,17 ммоль) в метаноле (40 мл, 1,4 М) по каплям добавляли конц. серную кислоту (90 ммоль, 5 мл, 2 экв.). Добавление каждой капли приводило к экзотермической реакции. Полученную желтую суспензию нагревали до 70°C. Через 17 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, по окончании которых исходный материал, по-видимому, был израсходован, и из раствора стало выпадать в осадок белое микрокристаллическое твердое вещество. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре промывали водой. Эту первую партию собирали, после чего фильтрат разбавляли 5 мл ACN, 5 мл МТВЕ и 10 мл EtOH, а затем оставляли стоять при 0°C. Через 2 ч белые микрокристаллы, которые выпали в осадок из раствора, собирали посредством вакуумного фильтрования и объединяли с предыдущей партией с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**HG-12c**), в виде белого кристаллического твердого вещества (11,1 г, 99,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8.20 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7.56 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез метил-4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (**HG-12d**)

К метил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилату (**HG-12c**) (11,1 г) в ацетонитриле (53,9 мл, 1,0 М) одной порцией добавляли пиридин (6,51 мл, 80,8 ммоль, 1,5 экв.), а затем порциями по приблизительно 1 мл добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (13,6 мл, 80,8 ммоль, 1,5 экв.). После добавления 6 мл цвет раствора изменился от желтого до красного (несмотря на то, что раствор остался мутным), а после добавления остального количества трифторметансульфонового ангидрида реакционная смесь опять стала желтой и начала становиться прозрачной. Через 45 мин анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала вместе с явным образованием трифлата. Затем к реакционной смеси добавляли бромид лития (23,4 г, 269 ммоль, 5 экв.) и трифторуксусную кислоту (5,23 мл, 59,3 ммоль, 1,1 экв.) с получением оранжевой суспензии. Через 1 ч после этого анализ методом LCM показал исчезновение трифлата и превращение в бромид. Затем реакционную смесь медленно вливали в колбу Эрленмейера, содержащую 200 мл насыщ. NaHCO_3 , при перемешивании с использованием магнитной мешалки, а после прекращения этой операции двухфазную смесь переносили в делительную воронку, содержащую 800 мл EtOAc , встряхивали и водный слой выбрасывали. Затем органический слой один раз промывали тиосульфатом натрия для обесцвечивания, и разделяли два слоя. Органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и при пониженном давлении удаляли растворитель. Полученное коричневое масло растворяли в 10 мл DCM и к этой смеси добавляли 10 мл MeCN и 10 мл ацетона. Этот мутный раствор оставляли при 0°C в течение ночи, после чего продукт выпал в осадок и его собирали посредством вакуумного фильтрования с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**HG-12d**), в виде желто-коричневого твердого вещества (11,77 г, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.23 (1H, d, $J = 1$ Гц), 8.14 (1H, d, $J = 1,0$ Гц), 4.16 (3H, s), 4.05 (3H, s).

Стадия 5: Синтез 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (HG-12e**)**

4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**HG-12d**) (1333 мг, 4,935 ммоль) добавляли в колбу, содержащую 5 мл тетрагидрофурана и 2 мл H_2O . К этому раствору при комнатной температуре добавляли гидроксид лития (177 мг, 7,40 ммоль, 1,5 экв.) и оставляли перемешиваться. Через 2 ч анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала одновременно с образованием продукта.

Реакционную смесь подкисляли конц. HCl до pH 1, в результате чего она стала мутной. Полученную кислотную суспензию оставляли при 0°C на 1 час, по окончании которого наблюдали выпадение в осадок продукта. Это твердое вещество собирали, используя вакуумное фильтрование, с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновую кислоту (**HG-12e**), в виде белого полукристаллического твердого вещества (1,15 г, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.43 (1H, br s), 8.49 (1H, d, *J* = 0,8 Гц), 8.32 (1H, d, *J* = 0,8 Гц), 4.18 (3H, s).

Стадия 6: Синтез 4-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-17)

К суспензии 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (**HG-12e**) (1,90 г, 9,79 ммоль) в DMF (2 мл) сначала добавляли триэтиламин (4,13 мл, 29,4 ммоль), а затем диметоксибензиламин (1,64 г, 9,79 ммоль), при этом добавление последнего привело к прозрачному раствору. К раствору добавляли ТЗР (8,60 мл, 50% в EtOAc, 14,7 ммоль), после чего раствор стал желтым и его подвергали значительному нагреву. Через 30 мин анализ мутной желтой суспензии методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование продукта. Ее разбавляли 5 мл EtOAc при перемешивании с использованием магнитной мешалки, затем фильтровали при пониженном давлении. Твердое вещество промывали EtOAc и сушили с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Int-HG-17**), в виде белого кристаллического твердого вещества (3,18 г, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.53-8.38 (1H, m), 8.26 (1H, d, *J* = 1 Гц), 8.09 (1H, d, *J* = 1,0 Гц), 7.28 (1H, s), 6.50 (2H, dd, *J* = 8,2, 2,4 Гц), 6.45 (2H, dd, *J* = 8,2, 2,4 Гц), 4.63 (2H, d, *J* = 6,1 Гц), 4.13 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.80 (3H, s).

Получение N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-18) в соответствии со Схемой HG-13

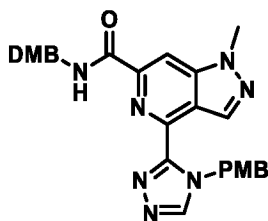
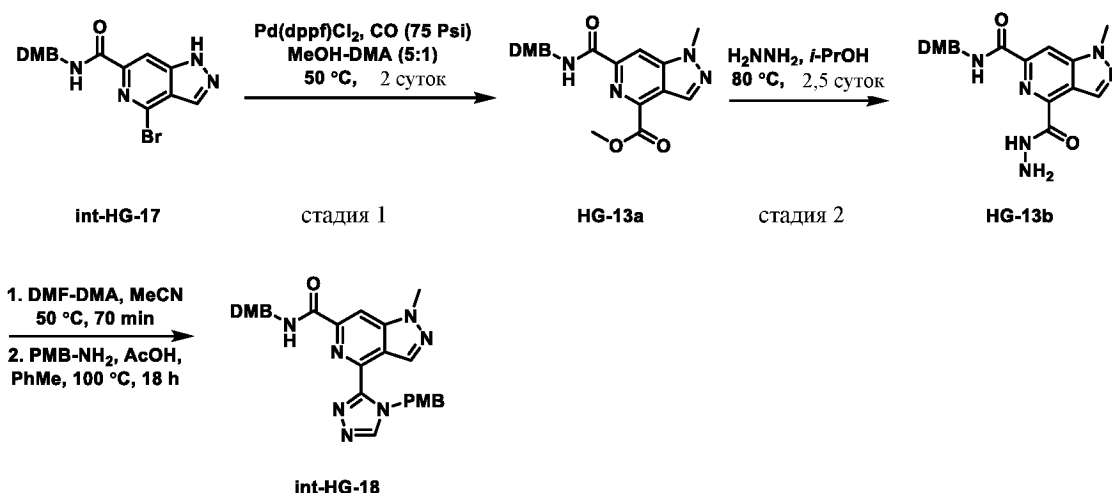


Схема HG-13:



Стадия 1: Синтез метил-6-([(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоксилата (HG-13a)

Суспензию 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Int-HG-17**) (1,5 г, 3,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,406 г, 0,555 ммоль) и триэтиламина (1,12 г, 11,1 ммоль, 1,55 мл) в 20 мл MeOH и 5 мл DMA подвергали карбонилированию под CO (75 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 2 суток при 50°C. Реакционную смесь извлекали из источника тепла и оставляли постепенно охлаждаться до к.т. Суспензию фильтровали через набивку из целита и твердые частицы промывали DCM. Фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 40 г, 0-60% этилацетата в гептане, затем 10% DCM/10% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-6-([(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоксилат (**HG-13a**) (1074 мг, 77%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.84 (t, J=6,05 Гц, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.16 (d, J=8,20 Гц, 1H), 6.62 (d, J=2,34 Гц, 1H), 6.49 (dd, J=8,59, 2,34 Гц, 1H), 4.51 (d, J=6,24 Гц, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). m/z (ИЭР⁺) для (C₁₉H₂₀N₄O₅) 385,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(гидразинкарбонил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (HG-13b)

Суспензию метил-6-([(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-карбоксилата (**HG-13a**) (286 мг, 0,744 ммоль) и дигидрата гидразина (119 мг, 3,72 ммоль, 117 мкл) в 20 мл изопропилового спирта нагревали при 80°C в течение 2,5 суток. Твердое вещество собирали и промывали MeOH, сушили с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-6-([(2,4-

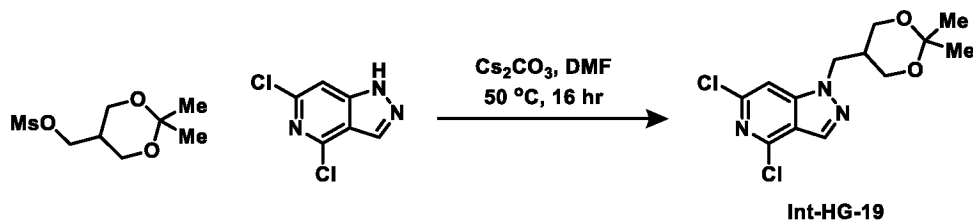
диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-карбоксилат (**HG-13b**) (267 мг, 93%-ный выход), в виде серого твердого вещества. m/z (ИЭР+) для ($C_{18}H_{20}N_6O_4$) 383,2 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-18**)**

Суспензию метил-6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-карбоксилата (**HG-13b**) (267 мг, 0,695 ммоль) и DMF-DMA (91,0 мг, 0,764 ммоль, 0,102 мл) в 15 мл ацетонитрила нагревали при 50°C в течение 70 мин. Летучие вещества удаляли, неочищенный продукт растирали с толуолом х 3 с получением 325 мг *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{(2*E*)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида в виде серого твердого вещества. К суспензии *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{(2*E*)-2-[(диметиламино)метилен]гидразинкарбонил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (283 мг, 0,644 ммоль) в толуоле, которую дегазировали в течение 5 мин, добавляли *n*-метоксибензиламин (PMB-NH₂) (0,168 мл, 1,29 ммоль) и уксусную кислоту (92,1 мкл, 1,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 99°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 24 г, 0-100% EtOAc в гептане, затем 1:1:8 DCM:MeOH:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Int-HG-18**) (227 мг, 68%-ный выход), в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8.90 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 1,17 Гц, 1H), 8.37-8.47 (m, 2H), 6.94-7.03 (m, 3H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 2,34 Гц, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8,20, 2,34 Гц, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.42 (d, *J* = 6,24 Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 3H). m/z (ИЭР+) для ($C_{27}H_{27}N_7O_4$) 514,4 ($M-H$).

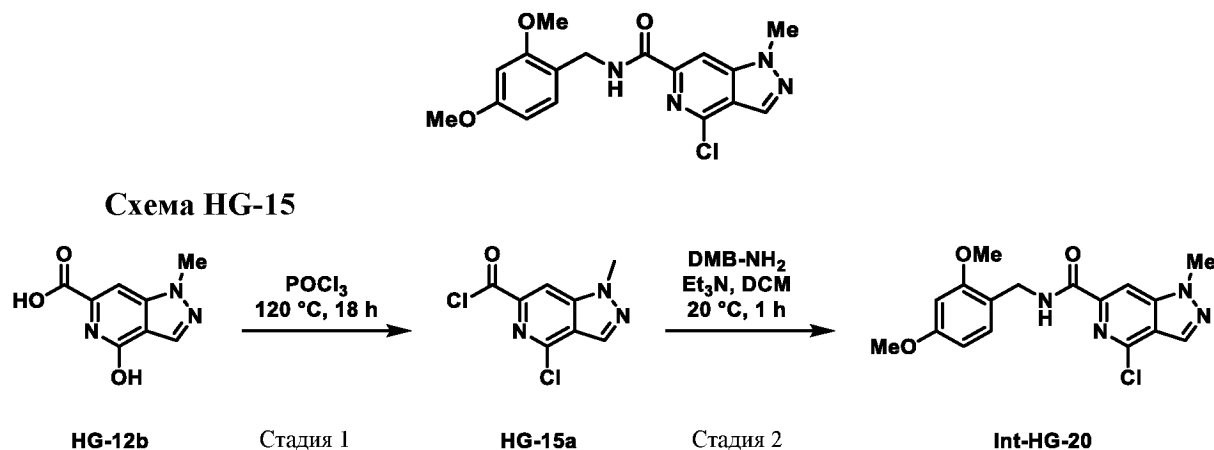
Получение 4,6-дихлор-1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (Int-HG-19**) в соответствии со Схемой HG-14**

Схема HG-14



К раствору 4,6-дихлор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (1,40 г, 7,45 ммоль) в DMF (14 мл) добавляли (2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил метансульфонат (1,75 г, 7,82 ммоль, 1,05 экв.) и Cs₂CO₃ (4,85 г, 14,9 ммоль, 2 экв.). Полученный желтый реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После этого анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал полностью израсходовался и был обнаружен желаемый продукт. Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали 50 мл EtOAc. Фильтрат дважды промывали 50 мл рассола, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое очищали посредством препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4,6-дихлор-1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин (**Int-HG-19**) (650 мг, 27,6%), в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.14 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7.39 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 4.60 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 4.08 (dd, *J* = 12,6, 3,0 Гц, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 11,3, 2,8, 1,5 Гц, 2H), 2.20 (tq, *J* = 7,7, 2,9 Гц, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

Получение 4-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-20**) в соответствии со Схемой HG-15**



Стадия 1: Синтез 4-хлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбонил-хлорида (HG-15a**)**

К желтой суспензии 4-гидрокси-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоновой кислоты (**HG-12b**) (1,25 г, 6,471 ммоль) в безводном толуоле (32 мл)

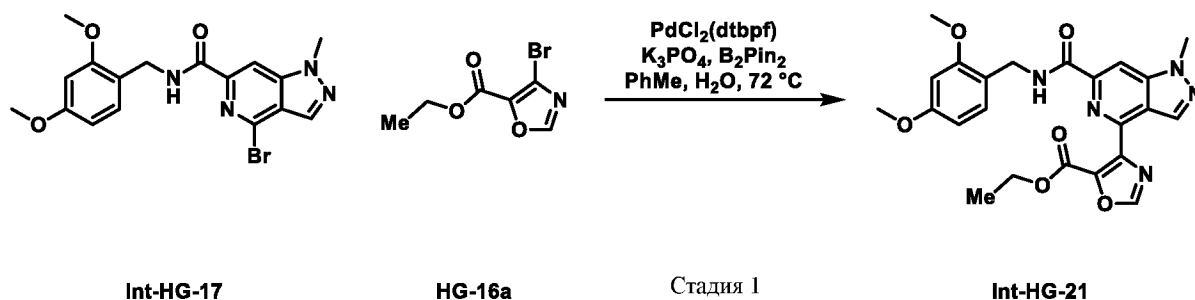
добавляли POCl_3 (3,97 г, 25,9 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 41 ч. Полученную желтую суспензию концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества (1,90 г). Анализ методом ЯМР выявил, что осталось значительное количество исходного материала. Твердое вещество снова растворяли в POCl_3 (5,0 мл) и нагревали до 120°C . Смесь перемешивали в течение еще 18 часов. Полученную коричневую смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонил-хлорид (**HG-15a**), в виде темно-коричневой смолы, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для $(\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2)$ 225,9 $(\text{M}-\text{HCl}+\text{MeOH})^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез 4-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-20)

К темно-коричневой суспензии 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонил-хлорида (**HG-15a**) (1,94 г, 3,23 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,96 г, 19,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 5 мин, затем добавляли 1-(2,4-диметоксифенил)-метанамин ($\text{DMB}-\text{NH}_2$) (648 мг, 3,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и DCM (20 мл). Полученную суспензию фильтровали для удаления твердых осадков. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл x2). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (35 г SiO_2 , от 12,5% EtOAc /петролейный эфир до 75% EtOAc /петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Int-HG-20**) (586 мг, 50%), в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{XClOPOFORM}-d$) δ = 8.42 (br t, J = 5,3 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.50 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6.46 (dd, J = 2,4, 8,3 Гц, 1H), 4.63 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

Получение этил-4-(6-[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (Int-HG-21) в соответствии со Схемой HG-16

Схема HG-16



Стадия 1: Синтез этил-4-(6-{{(2,4-диметоксифенил)метил}карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (Int-HG-21)

К перемешиваемой смеси соединения, представляющего собой 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Int-HG-17**) (19 г, 46,89 ммоль, 1 экв.), в толуоле (380 мл) и H₂O (95 мл) добавляли при 20°C соединение, представляющее собой этил-4-бром-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**HG-16a**) (11,35 г, 51,57 ммоль, 1,1 экв.), B₂Pin₂ (23,81 г, 93,77 ммоль, 2 экв.) и K₃PO₄ (29,86 г, 140,66 ммоль, 3 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ три раза. При 20°C добавляли PdCl₂(dtbpf) (3,06 г, 4,69 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ дополнительные три раза. Реакционную смесь нагревали до 72°C (внутренняя температура) и перемешивали при 72°C (внутренняя температура) в течение 4 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал (**Int-HG-17**) израсходовался и был обнаружен новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь извлекали из нагревательного устройства и оставляли охлаждаться до 20°C. Смесь фильтровали через набивку из целита. Органический слой фильтрата отделяли. Осадок на фильтре ополаскивали DCM (300 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали THF в петролейном эфире, от 0% до примерно 80%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой этил-4-(6-{{(2,4-диметоксифенил)метил}карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**Int-HG-21**) (8 г, 17,19 ммоль 36%-ный выход), в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 9.01 (br t, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8.68 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8.33 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6.48 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6.45 (dd, *J* = 2,3, 8,4 Гц, 1H), 4.67 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4.26-4.16 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Получение метил-4-бром-1-метил-1*H*-индол-6-карбоксилата (**Int-HG-07**) в соответствии со Схемой HG-17.

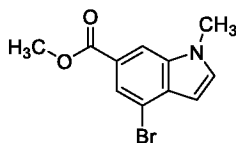
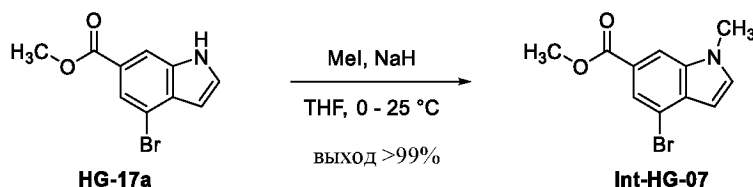


Схема HG-17:



К раствору метил-4-бром-1*H*-индол-6-карбоксилата (**HG-17a**) (200 мг, 0,787 ммоль) в безводном THF (2,0 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 63 мг, 1,57 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли йодметан (223 мг, 1,57 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Анализ методом ТСХ (1:5 EtOAc/петролейный эфир) показал израсходование исходного материала. Полученную суспензию гасили путем добавления насыщенного водного NH₄Cl (2 мл) и разбавляли H₂O (3 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил-4-бром-1-метил-1*H*-индол-6-карбоксилата (**Int-HG-07**) (217 мг, выход больше 99%), который использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.57 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

Получение примеров:

Получение 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (Пример A01) в соответствии со Схемой А.

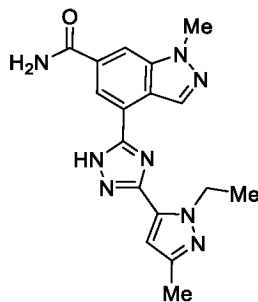
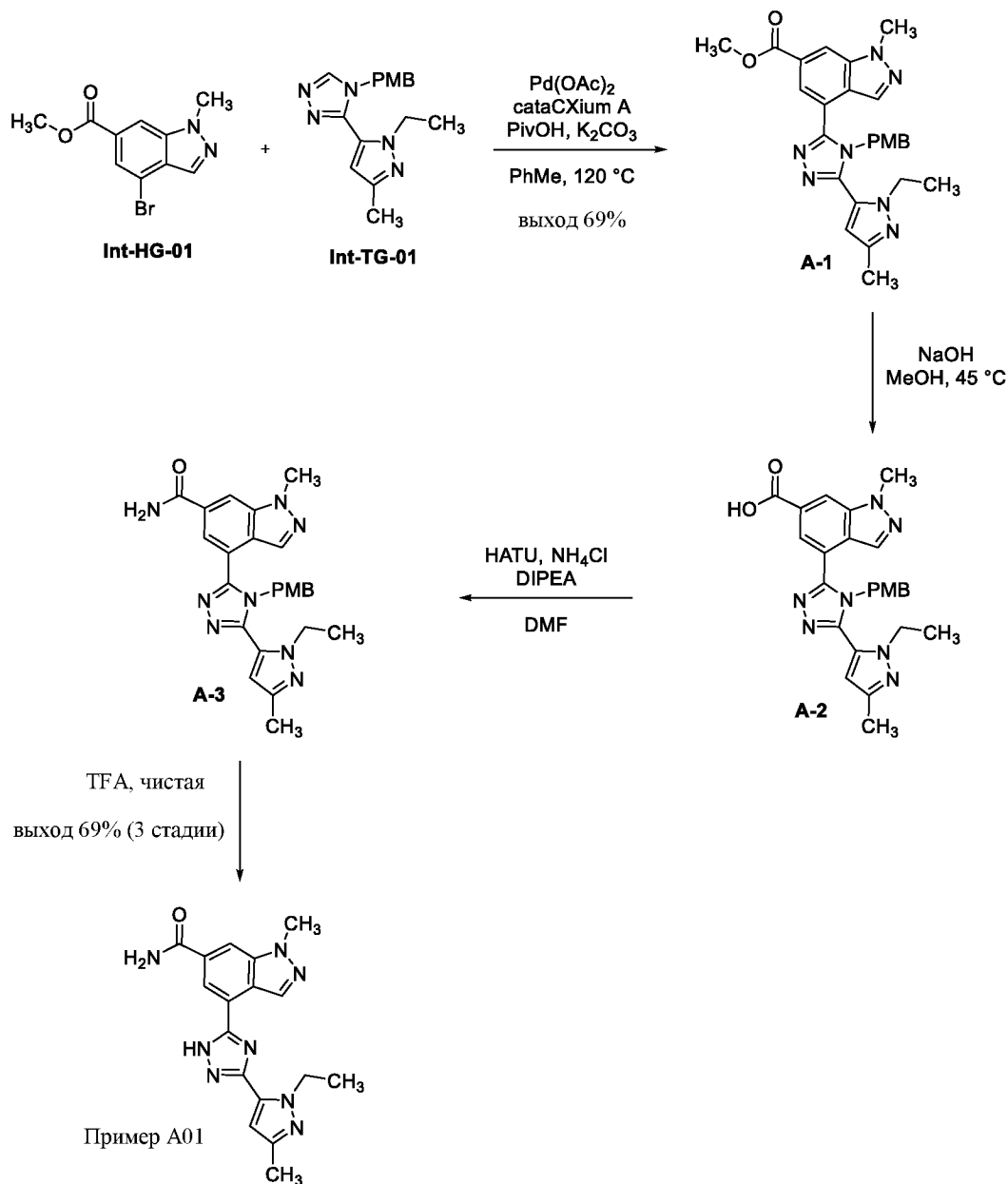


Схема А:



Стадия 1: Синтез метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (A-1**).**

К суспензии 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-01**) (1,40 г, 4,71 ммоль) в *PhMe* (9,0 мл) добавляли K_2CO_3 (1,95 г, 14,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (106 мг, 0,471 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилат (1,88 г, 6,98 ммоль) (**Int-HG-01**), *PivOH* (144 мг, 1,41 ммоль) и *cataCXium* (338 мг, 0,942 ммоль). Через смесь барботировали N_2 в течение 2 мин и затем ее перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой.

Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 100% EtOAc) с получением метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**A-1**) (1,59 г, 65%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 6.81 (d, *J* = 8,9 Гц, 2H), 6.77 (d, *J* = 8,9 Гц, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.39 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₂₆H₂₇N₇O₃) 486,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоновой кислоты (A-2**).**

К суспензии метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**A-1**) (1,59 г, 3,27) в MeOH (30 мл) добавляли водный NaOH (2,0 н., 16,3 мл, 32,7 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли путем добавления HCl (1,0 н.) до значения pH примерно 3-4. Смесь экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоновой кислоты (**A-2**) (1,57 г, выход больше 99%) в виде желтого твердого вещества, которую использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6.63 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H). *m/z* (ИЭР+) для (C₂₅H₂₅N₇O₃) 472,2 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (A-3**).**

Раствор 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоновой кислоты (**A-2**) (1,57 г, 3,33 ммоль) и HATU (4,42 г, 11,6 ммоль) в DMF (30,0 мл) перемешивали в течение 30 мин. Добавляли твердый NH₄Cl (1,78 г, 33,3 ммоль) и DIPEA (4,30 г, 33,3 ммоль). Смесь

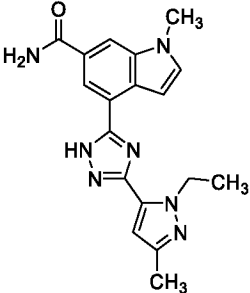
перемешивали в течение еще 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc/петролейный эфир (2:1 об./об., 4x20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**A-3**) (1,57 г, выход больше 99%) в виде желтой смолы, который использовали без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₅H₂₆N₈O₂) 471,2 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (Пример A01).

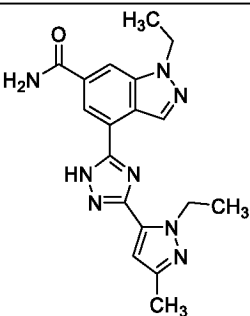
Раствор 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**A-3**) (1,57 г, 3,34 ммоль) в TFA (30 мл) перемешивали в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием массы продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток суспендировали в MeOH (50 мл) в течение 1 ч. Твердые частицы собирали фильтрованием и сушили под вакуумом. Материал суспендировали в MeOH/DMF (20:1 об./об., 20 мл) в течение 1 ч и твердые частицы собирали фильтрованием. Осадок на фильтре суспендировали в MeOH/DMF (10:1 об./об., 20 мл) в течение 1 ч и твердые частицы собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали MeOH (1x10 мл) и затем сушили под вакуумом с получением 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**Пример A01**) (801 мг, 69%-ный выход за 3 стадии) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.74 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H). *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₇H₁₈N₈O) 351,1 (M+H)⁺.

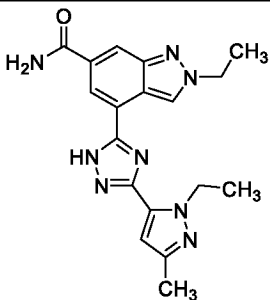
Пример A02 получали согласно способам, используемым для синтеза 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**Пример A01**), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Соединение №	Структура/Название согласно номенклатуре ИЮПАК	Аналитические данные
-----------------	---	----------------------

A02	 4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-индол-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 3,1 Гц, 1H), 7.24-7.07 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.74 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.48 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H); <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₈ H ₁₉ N ₇ O) 350,1 (M+H) ⁺ .
------------	--	---

Примеры В01 и В02 получали согласно способам, используемым для синтеза 4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксиамида (**Пример А01**) с высокой производительностью, с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Соединение №	Структура/Название согласно номенклатуре ИЮПАК	Аналитические данные
В01	 1-этил-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	<i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O) 365 (M+H) ⁺ .

B02	 2-этил-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-2H-индазол-6-карбоксамид	m/z (ИЭР ⁺) для (C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O) 365 (M+H) ⁺ .
------------	---	--

Получение 4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-2-метил-2H-индазол-6-карбоксамид (Пример C01) в соответствии со Схемой С.

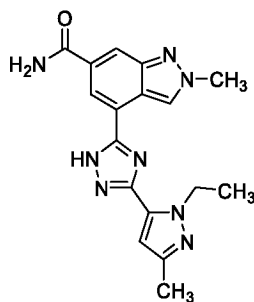
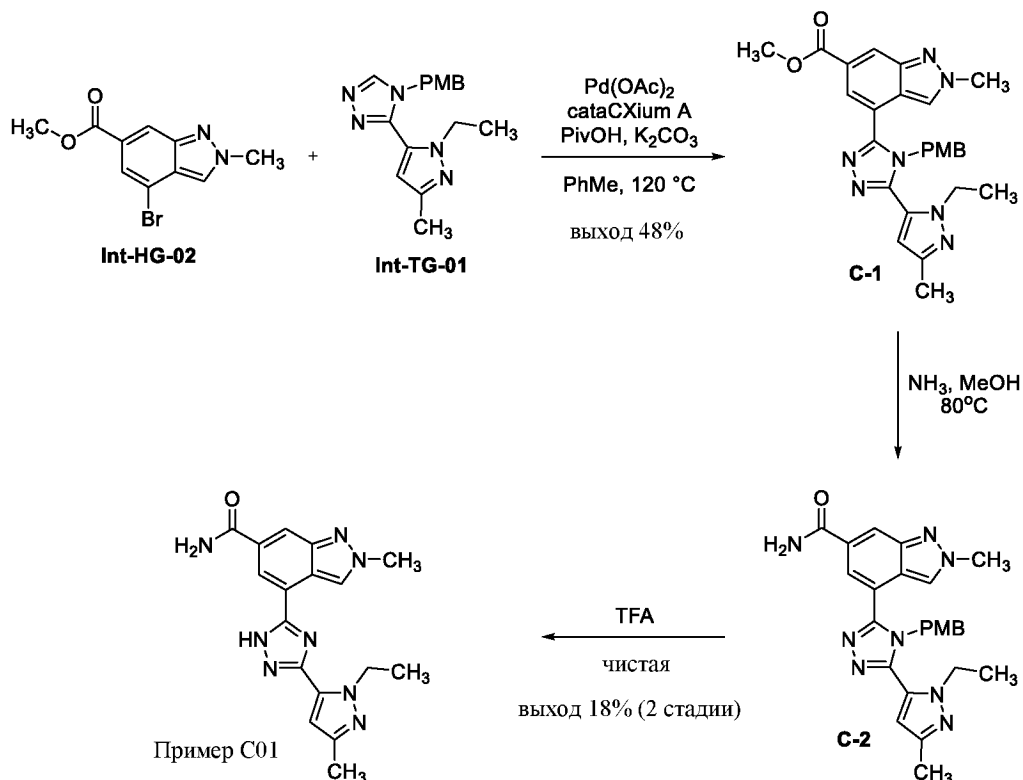


Схема С:



Стадия 1: Синтез метил 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксилат (C-1**).**

К суспензии 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-HG-02**) (133 мг, 0,446 ммоль) в *PhMe* (2,0 мл) добавляли K_2CO_3 (185 мг, 1,34 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23,0 мг, 0,100 ммоль), метил-4-бром-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксилат (**Int-TG-01**) (180 мг, 0,669 ммоль), *PivOH* (13,7 мг, 0,134 ммоль) и *cataCXium* (19,2 мг, 0,0535 ммоль). Через смесь барботировали N_2 в течение 2 мин и затем ее перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь объединяли с реакционной смесью из параллельного процесса, осуществляемого идентичным образом с использованием 70 мг 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-HG-02**). Смесью фильтровали и осадок на фильтре промывали *MeOH* (2x5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 100% *EtOAc*) с получением метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксилата (**C-1**) (160 мг, 48%-ный выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6.91-6.73 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.39

(q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($C_{26}H_{27}N_7O_3$) 486,2 ($M+H$)⁺.

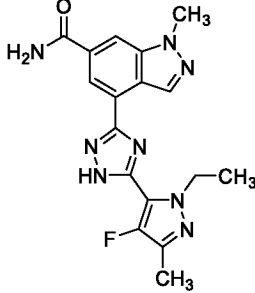
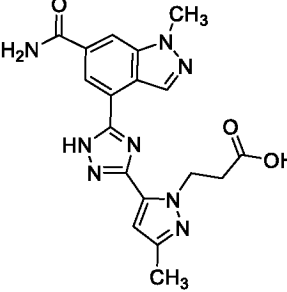
Стадия 2: Синтез 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксамида (C-2).

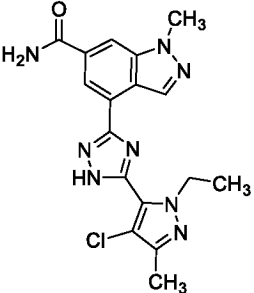
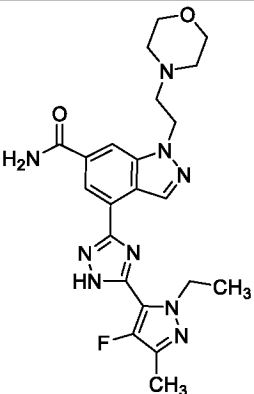
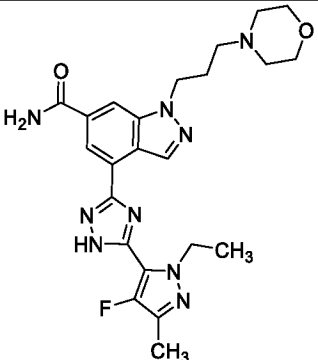
К метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксилату (C-1) (160 мг, 0,330 ммоль) добавляли раствор NH_3 в MeOH (7 н., 5,0 мл, свежеприготовленный раствор) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал примерно 50%-ное израсходование исходного материала. Добавляли дополнительную аликвоту NH_3 в MeOH (7 н., 3,0 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч и затем концентрировали досуха. Добавляли раствор NH_3 в MeOH (7 н., 5,0 мл, свежеприготовленный раствор) и смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали досуха с получением 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксамида (C-2) (155 мг, выход больше 99%), который использовали без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для ($C_{25}H_{26}N_8O_2$) 471,2 ($M+H$)⁺.

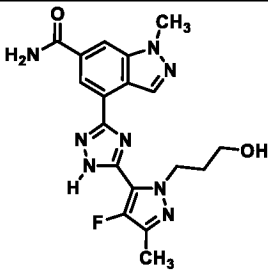
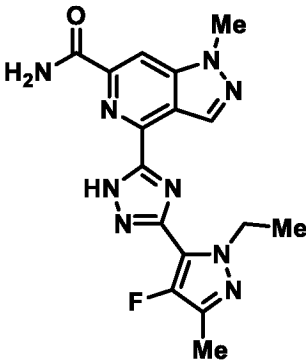
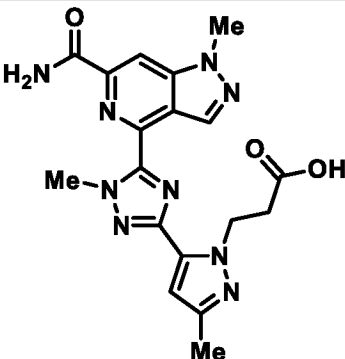
Стадия 3: Синтез 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксамида (Пример C01).

Раствор 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксамида (C-2) (155 мг, 0,329 ммоль) в TFA (3,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли H_2O (10 мл), подвергали нейтрализации путем добавления водного NaOH (2 н.) и затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Boston Prime C18 (150x30 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 15-40% MeCN/ H_2O (с добавлением 0,05% NH_4OH) при скорости потока 25 мл/мин с получением 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксамида (Пример C01) (20,6 мг, 18%-ный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.67 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($C_{17}H_{18}N_8O$) 351,1 ($M+H$)⁺.

Примеры C02-C09 получали согласно способам, используемым для синтеза 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-2-метил-2*H*-индазол-6-карбоксиамида (**Пример C01**), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

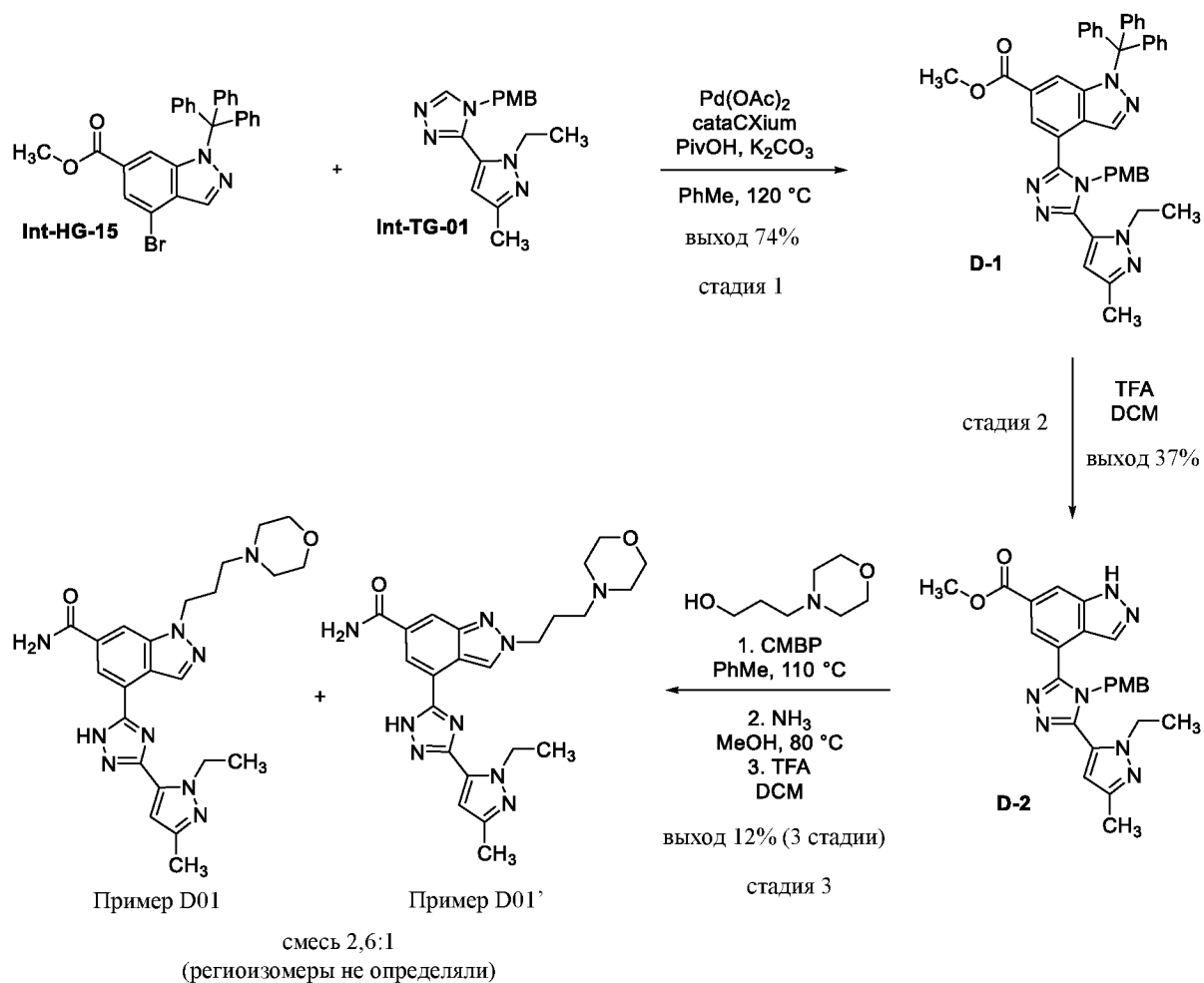
Соединение №	Структура/Название согласно номенклатуре ИЮПАК	Аналитические данные
C02	 4-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 4.60 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 172.50; <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₇ H ₁₇ FN ₈ O) 369,3 (M+H) ⁺ .
C03	 3-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1<i>H</i>-индазол-4-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил}пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2.24 (s, 3H); <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₃) 395,1 (M+H) ⁺ .

C04	 4-[5-(4-хлор-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 4.52 (q, $J = 9,1, 8,3$ Гц, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); m/z (ИЭР $^+$) для ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}$) 385,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
C05	 4-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.99 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4.66 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.11-3.68 (m, 6H), 3.55-3.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), (2H, заслонен растворителем); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,99; m/z (ИЭР $^+$) для ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_9\text{O}_2$) 468,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
C06	 4-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1H-индазол-6-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 15.01 (br s, 1H), 8.68 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8.42 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8.40 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 4.70-4.35 (m, 4H), 3.52 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2.29-2.22 (m, 7H), 2.20 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2.06 (p, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1.41 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -172,49; m/z (ИЭР $^+$) для

	ил)пропил]-1 <i>H</i> -индазол-6-карбоксамид	(C ₂₃ H ₂₈ FN ₉ O ₂) 482,3 (M+H) ⁺ .
C07	 4-{5-[4-фтор-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.97 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 4.51 (br t, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.36 (t, <i>J</i> =6,3 Гц, 2H), 3.20 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (quin, <i>J</i> =6,7 Гц, 2H); ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -172,57; <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₈ H ₁₉ FN ₈ O ₂) 399,1 (M+H) ⁺ .
C08	 4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.57 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -172,23; <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₆ H ₁₇ FN ₉ O) 370,1 (M+H) ⁺ .
C09	 3-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-4-ил)-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 43,5 Гц, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.84 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 2.22 (s, 3H). <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₈ H ₂₀ N ₉ O ₃) 410,1 (M+H) ⁺ .

	ил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил} пропановая кислота	
--	--	--

Получение 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1*H*-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты (Пример D01) в соответствии со Схемой D.



Стадия 1: Синтез метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилата (D-1).

В 500 мл круглодонную колбу, снабженную магнитным перемешивающим элементом, последовательно добавляли PivOH (1,03 г, 10,1 ммоль), K_2CO_3 (13,9 г, 101 ммоль), 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол (**Int-TG-01**) (10,0 г, 33,6 ммоль), метил-4-бром-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**Int-HG-15**) (25,0 г, 50,3 ммоль, смесь *N*-1 и *N*-2 региоизомеров 3:1) и

PhMe (100 мл). Колбу продували N₂ и затем добавляли Pd(OAc)₂ (755 мг, 3,36 ммоль) и cataCXium (2,41 мг, 6,73 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии двух параллельных партий (220 г SiO₂, 0-0,5% MeOH/DCM) с получением метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**D-1**) (17,7 г, 74%-ный выход, смесь *N*-1 и *N*-2 изомеров 3,5:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.74-8.20 (m, 1H), 7.80 (dd, *J* = 20,4, 1,2 Гц, 1H), 7.37-7.30 (m, 9H), 7.27-7.13 (m, 7H), 6.84-6.55 (m, 4H), 6.28-6.03 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 18,3 Гц, 2H), 4.49-4.16 (m, 2H), 3.95-3.56 (m, 6H), 2.36-2.24 (m, 3H), 1.50-1.37 (m, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₄₄H₃₉N₇O₃) 714,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-индазол-6-карбоксилата (D-2**).**

К раствору метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**D-1**) (15,3 г, 21,4 ммоль, смесь *N*-1 и *N*-2 изомеров 3,5:1) в DCM (1,5 л) добавляли TFA (15,3 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем гасили путем добавления насыщенного водного NaHCO₃ (1 л). Смесь экстрагировали DCM (2x1 л). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (220 г SiO₂, 0-2% MeOH/DCM) с получением метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**D-2**) (3,7 г, 37%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11.03 (br s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 8.35 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7.91 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 6.96-6.56 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₅H₂₅N₇O₃) 472,2 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1*H*-индазол-6-карбоксамида в виде соли муравьиной кислоты (Пример D01) и 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-2-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2*H*-индазол-6-карбоксамида в виде соли муравьиной кислоты (Пример D01') с использованием библиотечного

протокола с высокой производительностью.

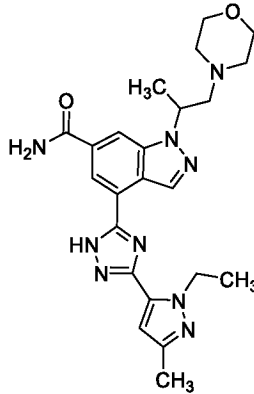
В сосуд вливали раствор 3-(морфолин-4-ил)пропан-1-ола (26,1 мг, 180 мкмоль) в PhMe (625 мкл), раствор метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-индазол-6-карбоксилата (**D-2**) (70,7 мг, 180 мкмоль) в PhMe (750 мкл) и раствор цианометилентрибутилфосфорана (СМВР) (36,2 мг, 180 мкмоль) в PhMe (750 мкл). Сосуд закрывали и смесь выдерживали при 110°C при перемешивании в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Растворитель удаляли с помощью концентратора Speedvac и остаток очищали посредством препаративной ТСХ. К отделенному промежуточному соединению в сосуде добавляли NH₃ в MeOH (7,0 М, 2,0 мл). Сосуд закрывали и смесь выдерживали при 80°C при перемешивании в течение 48 ч с добавлением дополнительной аликвоты NH₃ в MeOH (7,0 М, 2,0 мл) каждый 16 и 32 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование промежуточного соединения. Растворитель удаляли с помощью концентратора Speedvac. В сосуд, содержащий остаток, добавляли 4:1 DCM/TFA (1,0 мл). Сосуд закрывали и смесь выдерживали при 30°C при перемешивании в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование промежуточного соединения. Растворитель удаляли с помощью концентратора Speedvac. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке YMC-Actus Triart C18 (150x30 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 13-53% MeCN/H₂O (с добавлением 0,225% муравьиной кислоты) при скорости потока 35 мл/мин с получением 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1*H*-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты (**Пример D01**) и 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-2-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2*H*-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты (**Пример D01'**) (8,4 мг, 12%-ный выход) в виде смеси региоизомеров 2,5:1 (региоизомеры не определяли). *m/z* (ИЭР+) для (C₂₃H₂₉N₉O₂) 474 (M+H)⁺.

Примеры D02-D05, D02'-D05' и D06 получали согласно способам, используемым для синтеза Примера D01, с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Соединение №	Структура/Название согласно номенклатуре ИЮПАК	Аналитические данные
-----------------	---	-------------------------

D02 и D02'	смесь 1,3:1 (регионизомеры не определяли) 4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты и 4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-2-[2-(морфолин-4-ил)этил]-2<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты	m/z (ИЭР⁺) для (C₂₂H₂₇N₉O₂) 450 (M+H)⁺.
D03 и D03'	смесь 1,1:1 (регионизомеры не определяли) 1-{2-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты и 2-{2-[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-2<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты	m/z (ИЭР⁺) для (C₂₅H₃₁N₉O₂) 478 (M+H)⁺.

D04 и D04'	смесь 1,2:1 (региоизомеры не определяли) 4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{{[1-(оксан-4-ил)азетидин-2-ил]метил}}-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты и 4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-2-{{[1-(оксан-4-ил)азетидин-2-ил]метил}}-2<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты	<i>m/z</i> (ИЭР⁺) для (C₂₄H₃₁N₉O₂) 490 (M+H)⁺.
D05 и D05'	смесь 1,2:1 (региоизомеры не определяли) 4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{{2-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]этил}}-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты и 4-[3-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-2-{{2-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]этил}}-2<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты	<i>m/z</i> (ИЭР⁺) для (C₂₁H₂₄F₃N₉O) 476 (M+H)⁺.

D06	 4-[5-(1-этил-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-4<i>H</i>-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[1-(морфолин-4-ил)пропан-2-ил]-1<i>H</i>-индазол-6-карбоксамид	m/z (ИЭР ⁺) для (C ₂₃ H ₂₉ N ₉ O ₂) 464 (M+H) ⁺ .
-----	--	---

Получение 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамид (Пример E01) в соответствии со Схемой E.

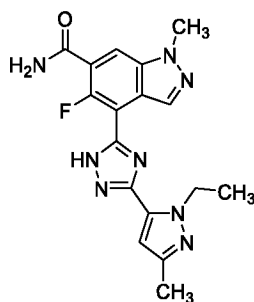
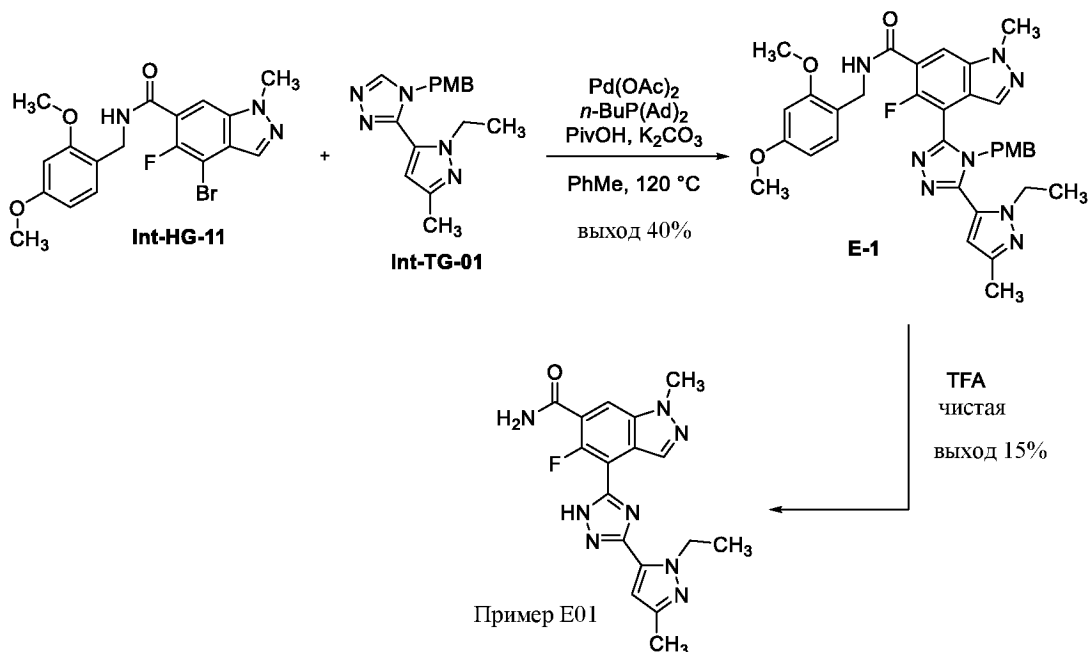


Схема E:



Стадия 1: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (E-1**).**

Через смесь 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**Int-HG-11**) (49,0 мг, 0,120 ммоль), 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-01**) (52,6 мг, 0,174 ммоль), PivOH (3,56 мг, 0,0348 ммоль), K_2CO_3 (48,1 мг, 0,348 ммоль), cataCXium (8,32 мг, 0,232 ммоль), и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,61 мг, 0,0116 ммоль) в PhMe (2,3 мл) барботировали N_2 и затем ее перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,61 мг, 0,0116 ммоль) и cataCXium (8,32 мг, 0,232 ммоль). Через смесь барботировали N_2 и затем ее перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (4 г SiO_2 , 5-10% MeOH/EtOAc) с получением *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**E-1**) (30 мг, 40%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 5,14$ Гц, 1H), 7.88 (d, $J = 0,61$ Гц, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 2H), 6.43-6.50 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 5,38$ Гц, 2H), 4.24-4.33 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.37 (q, $J = 7,13$ Гц, 3H); m/z (ИЭР $^+$) для $(\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{FN}_8\text{O}_4)$, 639,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: Синтез 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (Пример E01).

Раствор *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**E-1**) (30 мг, 0,047 ммоль) в TFA (3,0 мл) перемешивали в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Gemini NX C18 (150x21,2 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 25-35% MeCN/H₂O (с добавлением 10 mM NH₄OAc) при скорости потока 40 мл/мин с получением 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**Пример E01**) (2,61 мг, 15%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.70 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 7.59 (br s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.71 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (565 МГц, DMSO-*d*₆) δ -125,44; *m/z* (ИЭР+) для (C₁₇H₁₇FN₈O) 369,0 (M+H)⁺.

Получение 8-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксамида (Пример F01) в соответствии со Схемой F.

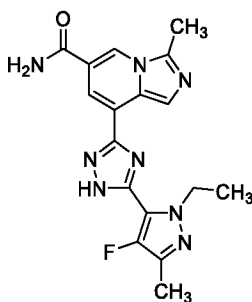
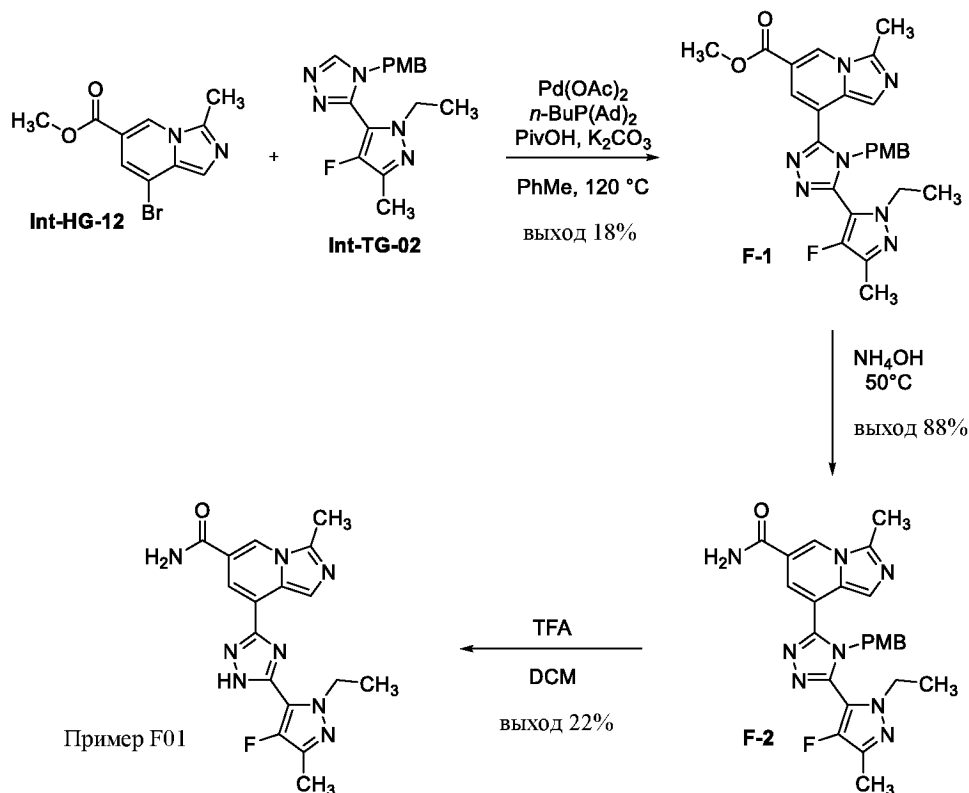


Схема F:



Стадия 1: Синтез метил-8-{5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (F-1).

В сосуд, снабженный магнитным перемешивающим элементом, загружали метил-8-бром-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат (**Int-HG-12**), K_2CO_3 (281 мг, 2,04 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15,2 мг, 0,0679 ммоль), cataCXium (48,7 мг, 0,136 ммоль) и PivOH (20,8 мг, 0,204 ммоль). Сосуд продували Ar и затем добавляли раствор 3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазола (**Int-TG-02**) (214 мг, 0,679 ммоль) в PhMe (3,4 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что остался исходный материал. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15,2 мг, 0,678), cataCXium (48,7, 0,136 ммоль) и CsOPiv (47,6 мг, 0,204 ммоль). Смесь продували Ar и затем перемешивали при 110°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок на фильтре последовательно промывали DCM , MeOH и EtOAc . Объединенный фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Luna Omega Polar C18 (250x30 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 25-65% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (с добавлением 0,1% AcOH) при скорости потока 35 мл/мин с получением

метил-8-{5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксилата (**F-1**) (61,6 мг, 18%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6.60 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5.24 (d, *J* = 2,9 Гц, 2H), 4.11 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₂₆H₂₆FN₇O₃) 504,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 8-{5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксамида (F-2**).**

Раствор метил-8-{5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксилата (**F-1**) (59,9 мг, 0,119 ммоль) в насыщенном водном NH₄OH (примерно 28%, 3,0 мл) перемешивали при 50°C в течение 7 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем концентрировали досуха. Твердое вещество сушили путем лиофилизации из смеси MeOH (2 мл) и H₂O (5 мл) с получением 8-{5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксамида (**F-2**) (51,3 мг, 88%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.65 (s, 4H), 5.27 (s, 2H), 3.98 (q, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -173,38; *m/z* (ИЭР+) для (C₂₅H₂₅FN₈O₂) 490,2 (M+H)⁺.

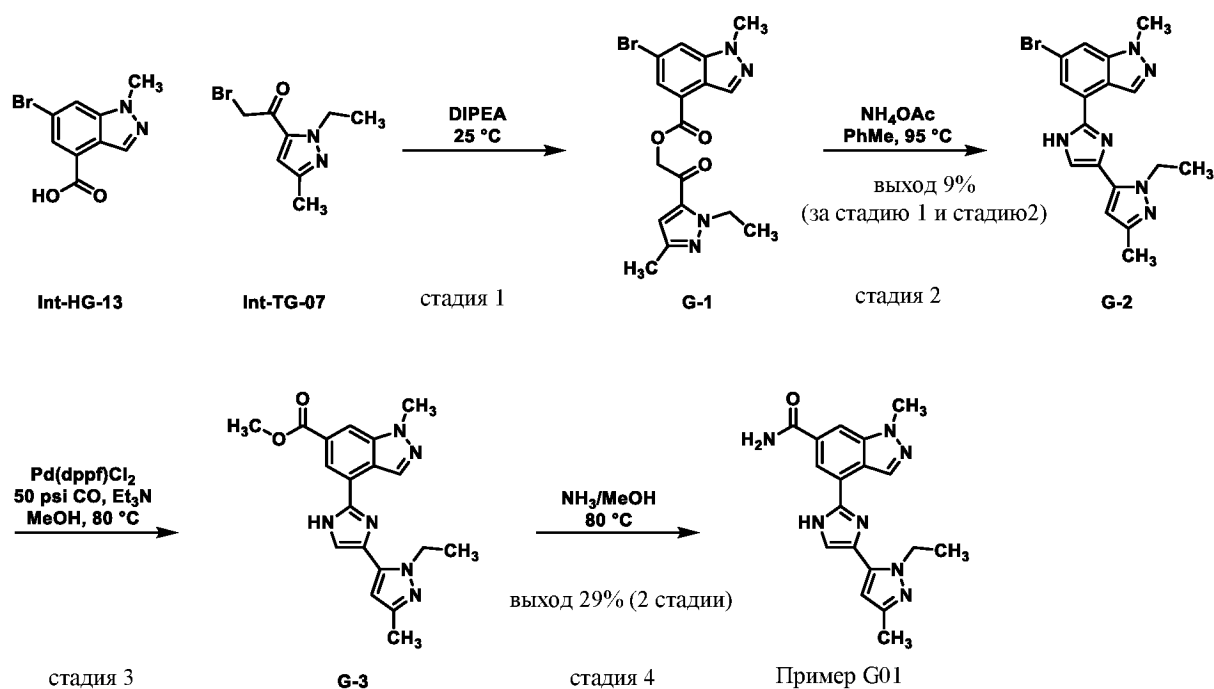
Стадия 3: Синтез 8-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксамида (Пример F01).

К раствору 8-{5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксамида (**F-2**) (50,4 мг, 0,103 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала с образованием продукта с желаемой массой. Реакционную смесь разбавляли MeOH и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Gemini NX C18 (21,2x150 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 18-60% MeCN/H₂O (с добавлением 10 mM NH₄OAc) при скорости потока 40 мл/мин с получением 8-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-

5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метилимидазо[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксамида (**Пример F01**) (3,97 мг, 10%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 4.54 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₇H₁₇FN₈O) 369,0 (M+H)⁺.

Пример G01: Получение 4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида в соответствии со Схемой G.

Схема G:



Стадия 1: Синтез 2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-2-оксоэтил 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоксилата (G-1).

К суспензии 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоновой кислоты (**Int-HG-13**) (280 мг, 1,10 ммоль) и 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)этан-1-она (**Int-TG-07**) (279 мг, 1,21 ммоль) под азотом добавляли DIPEA (0,50 мл, 3,00 ммоль). Желтый раствор перемешивали при 25 °C в течение 17 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал полное израсходование исходного материала. Раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**G-1**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ = 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.50 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.35-1.33 (m, 3H).

Стадия 2: Синтез 6-бром-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-

имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазола (G-2).

К желтой суспензии 2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-2-оксоэтил 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карбоксилата (**G-1**) добавляли толуол (10 мл) и ацетат аммония (1,69 г, 22,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до образования флегмы и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Анализ темно-зеленого раствора методом ЖХ-МС показал полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь гасили водой и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (DCM/MeOH 15:1) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой (**G-2**) (130 мг, 30%-ный выход), в виде зеленой смолы. Анализ этого материала методом ЖХ-МС показал, что все еще присутствовали значительные примеси. Выделенный материал дополнительно четыре раза очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (DCM/MeOH 17:1) с получением указанного в заголовке соединения (**G-2**) (41 мг, 9%-ный выход) в виде зеленого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₁₇H₁₇BrN₆) 385,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез метил-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (G-3).

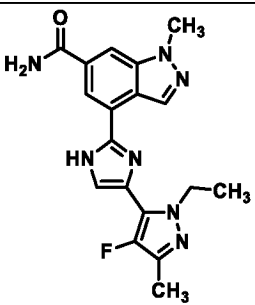
К раствору 6-бром-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазола (**G-2**) (41 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (6,0 мл) добавляли PdCl₂(dppf)₂ (23,4 мг, 0,032 ммоль) и Et₃N (0,1 мл, 0,700 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали при 80°C в автоклаве в атмосфере монооксида углерода (50 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 30 ч. Коричневую гетерогенную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**G-3**) (110 мг) в виде оранжевой смолы. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₁₉H₂₀N₆O₂) 364,8 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез 4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида (Пример G01).

В колбу, содержащую метил-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**G-3**) (110 мг, 0,210 ммоль),

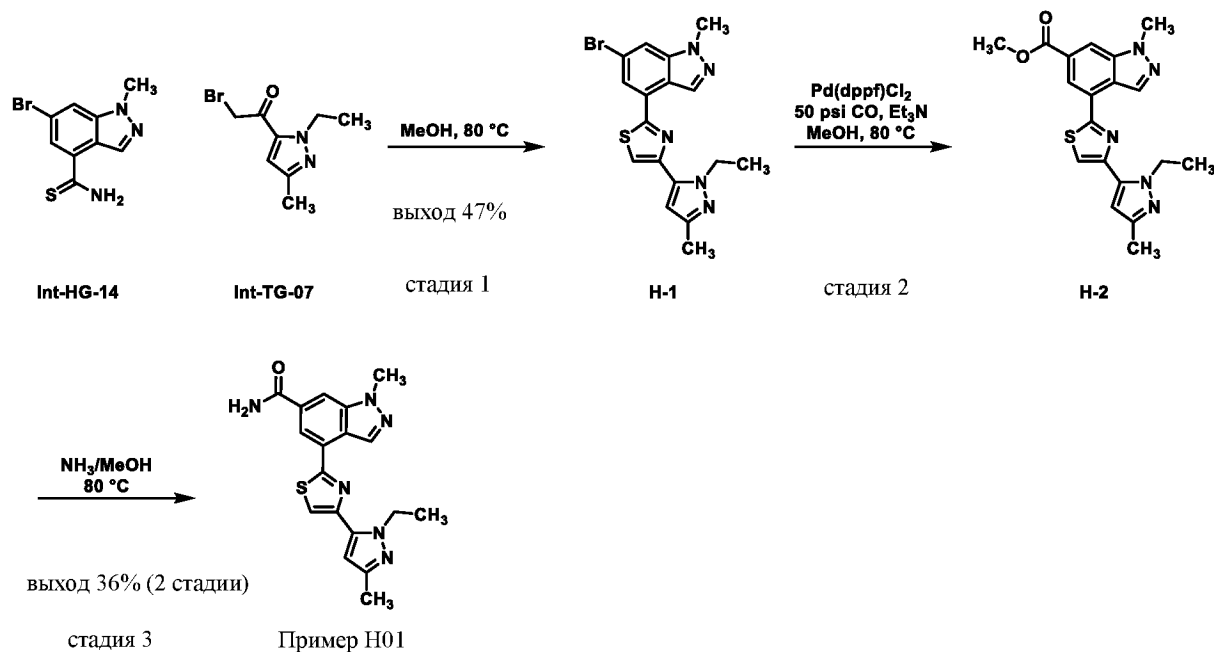
добавляли аммиак (0,14 М в MeOH, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что реакция подошла к завершению. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли DMF (2,5 мл) и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Boston Prime C18 (150x30 мм, размер частиц 5 мкм). Элюирование 25-50% MeCN/H₂O (0,05% NH₄OH) со скоростью потока 25 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения (**Пример G01**) (16,5 мг, 29%-ный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 13.10 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 8.05 (br s, 1H), 7.67 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7.57 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.59 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₈H₁₉N₇O) 350,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример G02 синтезировали согласно способам, используемым для синтеза 4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамид (**Пример G01**) (Схема G), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Пример №	Промежуточное соединения	Структура/Название	Аналитические данные
G02	на стадии 1 использовали Int-HG-13 и Int-TG-08	 4-[4-(1-этил-4-фтор-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -индазол-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 13.30 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 4.58 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.41 (br t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H); <i>m/z</i> (ИЭР+) для C ₁₈ H ₁₈ FN ₇ O 368,1 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример H01: Получение 4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамида в соответствии со Схемой Н.

Схема Н:



Стадия 1: Синтез 6-бром-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазола (H-1**).**

К суспензии 6-бром-1-метил-1*H*-индазол-4-карботиоамида (**Int-HG-14**) (93,5 мг, 0,346 ммоль) в MeOH (3,0 мл) добавляли 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)этан-1-он (**Int-TG-07**) (105 мг, 0,454 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 14 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование массы продукта. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали с DCM (5,0 мл) с последующей сушкой под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**H-1**) (65 мг, 47%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.53 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7,2 Гц, 3H); m/z (ИЭР $^+$) для ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{S}$) 401,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез метил-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилата (H-2**).**

К суспензии 6-бром-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазола (**H-1**) (65 мг, 0,160 ммоль) в MeOH (6,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2 и Et_3N (0,10 мл, 0,700 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали при 80 °C в автоклаве в

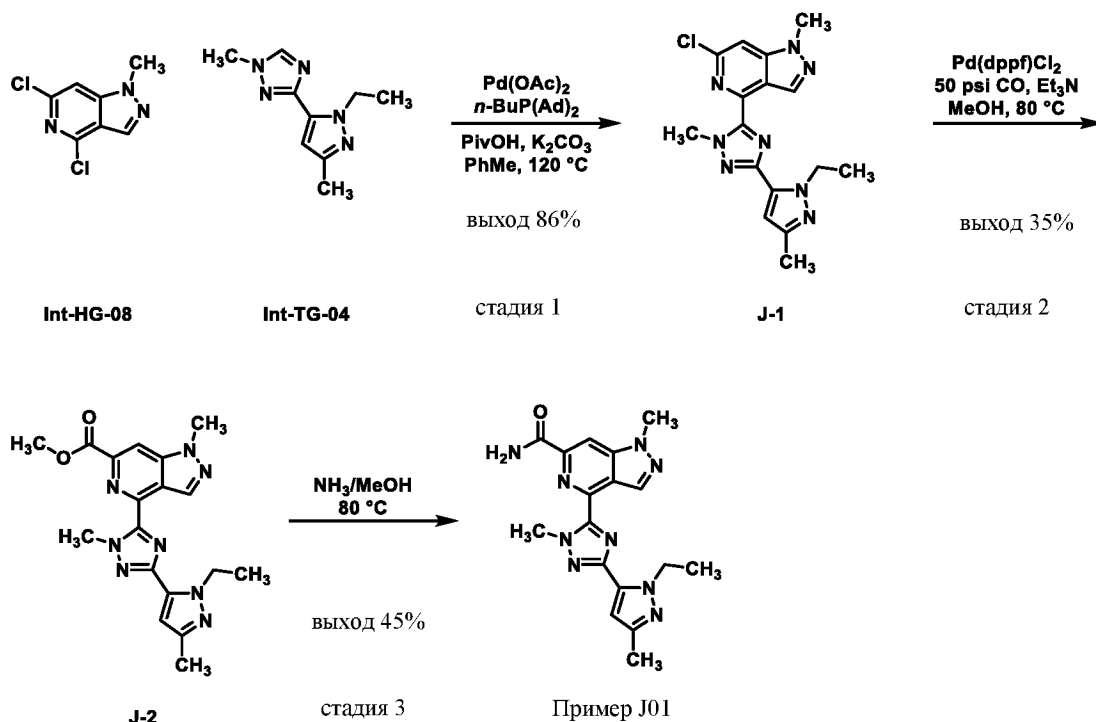
атмосфере монооксида углерода (50 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходовался. Раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**H-2**) в виде неочищенной оранжевой смолы, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для ($C_{19}H_{19}N_5O_2S$) 381,7 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамид (Пример H01).

В колбу, содержащую метил-4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**H-2**) (135 мг, 0,119 ммоль), добавляли аммиак (0,08 М в MeOH, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке YMC-Triart Prep C18 (250x50 мм, размер частиц 10 мкм). Элюирование 31-61% MeCN/H₂O (0,05% NH₄OH) со скоростью потока 30 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-метил-1*H*-индазол-6-карбоксамид (**Пример H01**) (21,5 мг, 36%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.55 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7,2 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($C_{18}H_{18}N_6OS$) 367,0 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример J01: 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой J.

Схема J:



Стадия 1: Синтез 6-хлор-4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (J-1)

К суспензии 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (**Int-TG-04**) (55,6 мг, 0,291 ммоль) в толуоле (1,5 мл) добавляли 4,6-дихлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин (**Int-HG-08**) (88,7 мг, 0,439 ммоль), Pd(OAc)₂ (6,5 мг, 0,029 ммоль), P(*n*-Bu)Ad₂ (21,8 мг, 0,061 ммоль), PivOH (8,9 мг, 0,087 ммоль) и K₂CO₃ (129,8 мг, 0,939 ммоль). Через раствор барботировали газообразный азот в течение 2 минут и затем его подвергали герметизации. Реакционную смесь нагревали при 120 °C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что большая часть исходного триазола израсходовалась, при этом можно было обнаружить образование желаемой массы. Раствор фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (DCM/MeOH 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (**J-1**) (89,5 мг, 86%) в виде желтого масла. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₆H₁₇ClN₈) 356,7 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез метил-4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксилата (J-2)

К суспензии 6-хлор-4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (**J-1**) (89,5 мг, 86%-ный выход) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (64,8 мг, 0,089 ммоль) и Et₃N (0,20 мл, 1,40 ммоль).

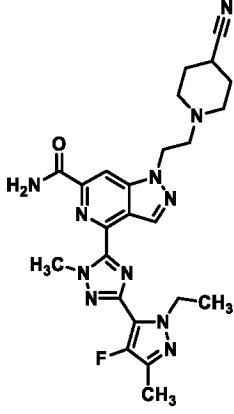
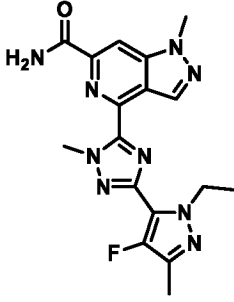
Реакционную смесь перемешивали при 80°C в автоклаве в атмосфере монооксида углерода (50 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 47 ч. Раствор фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (**J-2**) (23,2 мг, 35%-ный выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.62 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4.53 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.42 (br t, *J* = 7,0 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₈H₂₀N₈O₂) 381,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Пример J01)

В колбу, содержащую метил-4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксилат (**J-2**) (23,2 мг, 0,061 ммоль), добавляли аммиак (раствор в MeOH, 3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Раствор концентрировали под вакуумом, затем растворяли в DMF (2 мл) и DMSO (0,5 мл). Суспензию фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Boston Prime C18 (150x30 мм, размер частиц 5 мкм). Элюирование 35-55% MeCN/H₂O (0,225% HCO₂H) со скоростью потока 25 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения (**Пример J01**) (10,1 мг, 45%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.62 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₇H₁₉N₉O) 366,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Примеры J02 и J03 синтезировали согласно способам, используемым для синтеза 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Пример J01**) (Схема J), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

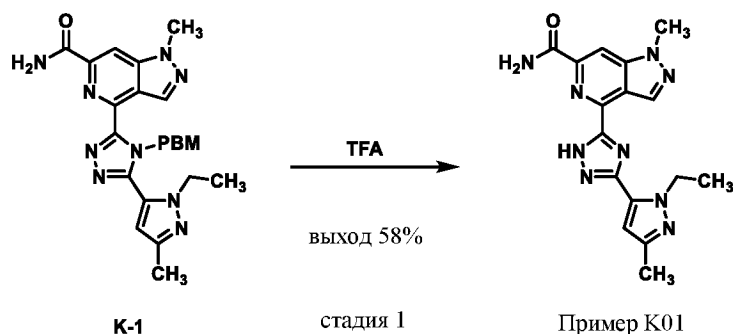
Пример №	Промежуточные соединения	Структура/Название	Аналитические данные
----------	--------------------------	--------------------	----------------------

J02	на стадии 1 использовали Int-HG-09 и Int-TG-05	 1-[2-(4-цианопиперидин-1-ил)этил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1-метил-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 4.72 (br t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 4.55 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 4.49 (s, 3H), 2.85-2.73 (m, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H); <i>m/z</i> (ИЭР+) для (C₂₄H₂₈FN₁₁O) 506,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).
J03	на стадии 1 использовали Int-HG-01 и Int-TG-05. Стадия 2 не потребовалась.	 4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1-метил-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 34,7 Гц, 2H), 4.53 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). <i>m/z</i> (ИЭР+) для (C₁₇H₁₉FN₉O) 384,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример K01: 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-

1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой К.

Схема К:

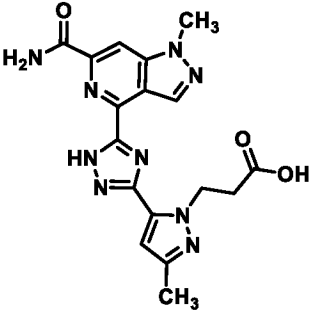


Стадия 1: Синтез 4-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Пример К01).

В колбу, содержащую 4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**К-1**) (58 мг, 0,120 ммоль), который получали аналогично **Примеру J01** согласно экспериментальным методикам, описанным для стадий 1-3 на Схеме J, начиная с **Int-HG-08** и **Int-TG-01**, добавляли TFA (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и массу желаемого продукта. Раствор концентрировали и неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке YMC-Actus Triart C18 (150x30, размер частиц 5 мкм). Элюирование 17-57% MeCN/H₂O (0,1% TFA) со скоростью потока 30 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения (**Пример К01**) (25 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 15.34 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.65 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₆H₁₇N₉O) 351,8 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

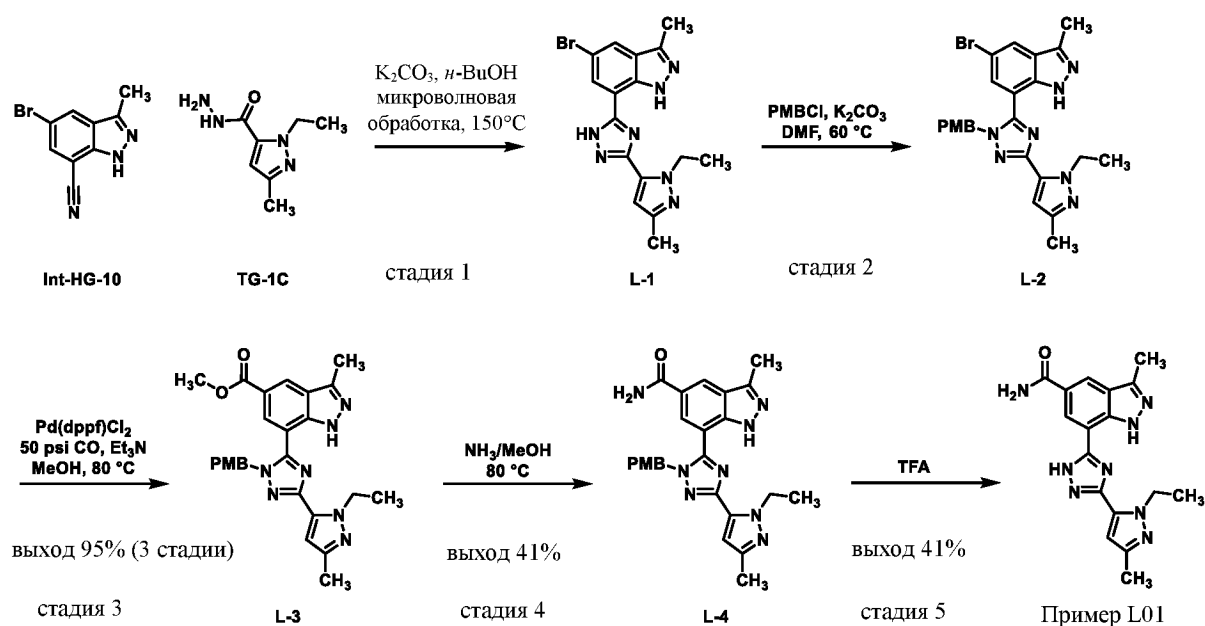
Пример К02 синтезировали согласно методикам, проиллюстрированным для стадий 1-3, используемых для синтеза **Примера J01** (Схема J), с последующим осуществлением методики, описанной для стадии 1 синтеза **Примера К01** (Схема К), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Пример №	Промежуточные соединения	Структура/Название	Аналитические данные
----------	--------------------------	--------------------	----------------------

K02	использовали Int-HG-08 и Int-TG-10	 3-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 15.37 (s, 1H), 12.39 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (br d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.87 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2.23 (s, 3H); <i>m/z</i> (ИЭР ⁺) для (C ₁₇ H ₁₇ N ₉ O ₃) 396,1 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).
-----	--	---	---

Пример L01: Получение 7-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-3-метил-1H-индазол-5-карбоксамида в соответствии со Схемой L.

Схема L:



Стадия 1: Синтез 5-бром-7-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-3-метил-1H-индазола (L-1)

Во флакон для микроволновой обработки добавляли 5-бром-3-метил-1*H*-индазол-7-карбонитрил (**Int-HG-10**) (260 мг, 1,10 ммоль), 1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбогидразид (**TG-1c**) (185 мг, 1,10 ммоль), K₂CO₃ (457 мг, 3,30 ммоль) и *n*-BuOH (5,0 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1,5 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал массу желаемого продукта в качестве основного компонента. Раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**L-1**) (900 мг) в виде неочищенного желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₆H₁₆BrN₇) 386,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез (**L-2**)

В колбу, содержащую 5-бром-7-[3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-3-метил-1*H*-индазол (**L-1**), добавляли K₂CO₃ (227 мг, 1,64 ммоль), DMF (5,0 мл) и 4-метоксибензилхлорид (206 мг, 1,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал массу желаемого продукта в качестве основного компонента. Раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**L-2**) (550 мг) в виде неочищенного остатка, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₄H₂₄BrN₇O) 505,9 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез (**L-3**)

В колбу, содержащую (**L-2**) (550 мг, 1,09 ммоль), добавляли MeOH (10,0 мл), Pd(dppf)Cl₂ (238 мг, 0,326 ммоль) и Et₃N (0,45 мл, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в автоклаве в атмосфере монооксида углерода (50 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал пик с массой желаемого продукта в качестве основного компонента. Раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (колонка 12 г SiO₂, 0-2% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 94%-ный выход) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 11.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.14 (br d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6.88 (br d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₆H₂₇N₇O₃) 486,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез (**L-4**)

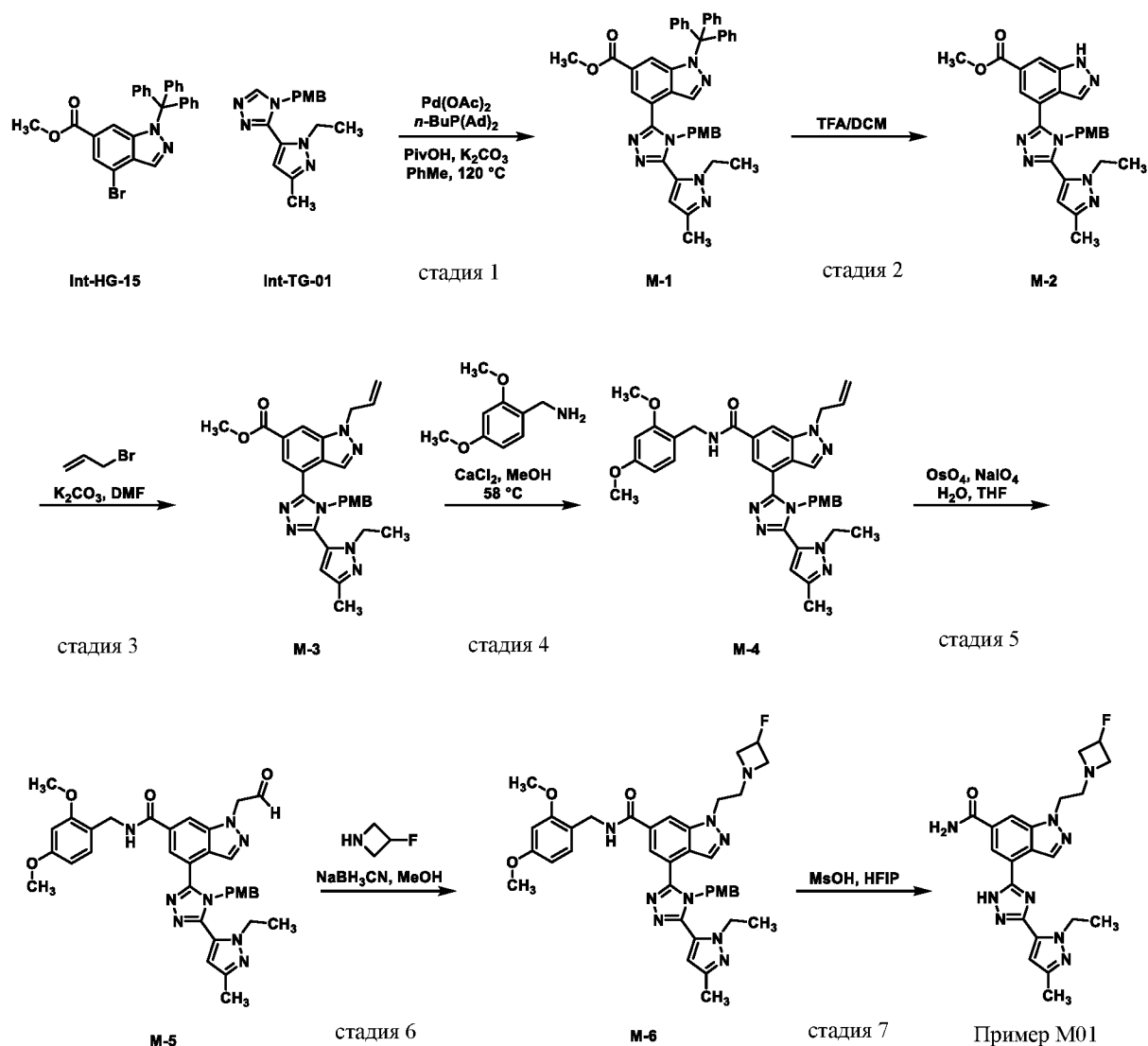
В колбу, содержащую (**L-3**) (250 мг, 0,410 ммоль), добавляли раствор аммиака в MeOH (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал массу желаемого продукта и значительное количество оставшегося исходного материала. Раствор концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток растворяли в растворе аммиака в MeOH (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал увеличенную конверсию в продукт с желаемой массой. Гетерогенную смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (**L-4**) (80 мг, 41%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.61 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.19 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7,1 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$) 471,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез 7-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-3-метил-1H-индазол-5-карбоксамида (Пример L01)

В колбу, содержащую (**L-4**) (80 мг, 0,170 ммоль), добавляли TFA (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что осталось значительное количество исходного материала. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал пик с массой желаемого продукта в качестве основного компонента. Раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке YMC-Actus Triart C18 (150x30, размер частиц 7 мкм). Элюирование 15-35% MeCN/H $_2$ O (0,05% NH $_4$ OH) со скоростью потока 35 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения (**Пример L01**) (24 мг, 41%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 14.65 (br s, 1H), 12.29 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.79-4.54 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7,2 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$) 351,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Пример M01: Получение 4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамида в виде соли трифторуксусной кислоты в соответствии со Схемой М.

Схема М:



Стадия 1: Синтез метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилата (M-1)

В 250 мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, добавляли метил-4-бром-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**Int-HG-15**) (4,0 г, 8,00 ммоль), 3-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол (**Int-TG-01**) (2,63 г, 8,85 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (361 мг, 1,61 ммоль), CataXCium (1,15 г, 3,22 ммоль), пивалевую кислоту (246 мг, 2,41 ммоль) и K_2CO_3 (3,33 г, 24,1 ммоль). Колбу вакуумировали под вакуумом и наполняли газообразным N_2 . В колбу загружали безводный толуол (перед использованием через него барботировали N_2) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 18 ч. Раствор оставляли постепенно охлаждаться до к.т., разбавляли ацетонитрилом и фильтровали через набивку из целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный

остаток очищали посредством флэш-хроматографии (набивка из SiO₂, 30-100% EtOAc/гептан, 500 мл фракции). Объединенные фракции, содержащий желаемый продукт, концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**М-1**) (4,65 г, 81%-ный выход, смесь *N*-1 и *N*-2 региоизомеров), в виде коричневого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₄₄H₃₉N₇O₃) 714,5 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-индазол-6-карбоксилата (М-2**)**

В колбу, содержащую метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(трифенилметил)-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**М-1**) (4,65 г, 6,51 ммоль), добавляли DCM (465 мл) и TFA (4,65 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и переносили в делительную воронку с DCM. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 1 порцией DCM. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, Isco, от 100% EtOAc до 5% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**М-2**) (1,5 г, 49%-ный выход), в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.79-6.64 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₅H₂₅N₇O₃) 472,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(проп-2-ен-1-ил)-1*H*-индазол-6-карбоксилата (М-3**)**

В 100 мл круглодонную колбу добавляли метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**М-2**) (870 мг, 1,85 ммоль), K₂CO₃ (382 мг, 2,77 ммоль) и безводный DMF (18,5 мл). К раствору добавляли аллилбромид (239 мкл, 2,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал полное

израсходование исходного материала и новые пики с массой желаемого продукта. Раствор гасили H_2O и затем разбавляли DCM. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 1 порцией насыщ. водн. рассола, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии (колонка OZ) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(проп-2-ен-1-ил)-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**М-3**) (478 мг, 50%-ный выход), в виде вязкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.41 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.84 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25-5.18 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 3H), 4.33 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7,2 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 166,30, 159,39, 153,19, 147,93, 147,91, 139,43, 133,95, 132,17, 128,27, 127,91, 127,24, 127,13, 125,56, 121,18, 119,81, 118,29, 114,48, 113,63, 106,69, 55,27, 52,44, 52,06, 48,36, 45,69, 15,94, 13,50; m/z (API+) для ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$) 512,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(проп-2-ен-1-ил)-1*H*-индазол-6-карбоксамид (М-4**)**

В круглодонную колбу добавляли метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(проп-2-ен-1-ил)-1*H*-индазол-6-карбоксилат (**М-3**) (390 мг, 0,762 ммоль), 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (1,15 мл, 7,62 ммоль), CaCl_2 (84,6 мг, 0,762 ммоль) и MeOH (7,6 мл). Реакционную смесь нагревали при 58°C в течение ночи, затем реакционную смесь оставляли постепенно охлаждаться до к.т. Раствор разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали 1 порцией разбавленного NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (50 г SiO_2 , Biotage, 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(проп-2-ен-1-ил)-1*H*-индазол-6-карбоксамид (**М-4**) (258 мг, 52%-ный выход), в виде смолы, которая со временем затвердела. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.48-6.38 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 6.05-5.92 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.19 (dd, J = 0,8, 10,1 Гц, 1H), 5.06 (dd, J = 1,2, 17,2 Гц, 1H),

5.01 (br d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4.52 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4.31 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); m/z (ИЭР⁺) для (C₃₆H₃₈N₈O₄) 647,5 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(2-оксоэтил)-1*H*-индазол-6-карбоксамида (М-5)

В колбу, содержащую *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(проп-2-ен-1-ил)-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**М-4**) (258 мг, 0,399 ммоль), добавляли NaIO₄ (259 мг, 1,21 ммоль), OsO₄ (250 мкл, в виде 2,5% (масс.) раствора в *трет*-BuOH, 0,02 ммоль), THF (1,4 мл) и H₂O (270 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Раствор гасили H₂O и затем разбавляли DCM. Фазы разделяли и органические экстракт сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, Isco, 5-10% MeOH/EtOAc) с получением бесцветной смолы. Этот материал растворяли в 60% MeCN/H₂O (10 мл) с последующим добавлением NaIO₄ (47 мг, 0,220 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили разбавленным водн. Na₂S₂O₃ и затем разбавляли EtOAc. Фазы разделяли и органический экстракт сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(2-оксоэтил)-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**М-5**) (136 мг, 52%-ный выход), в виде желто-коричневого твердого вещества. m/z (ИЭР⁺) для C₃₅H₃₈N₈O₆ 667,5 (M+H+H₂O)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1*H*-индазол-6-карбоксамида (М-6)

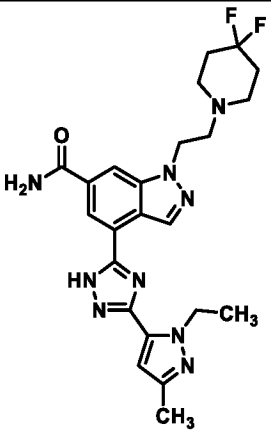
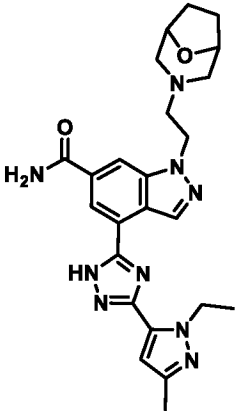
В сосуд, содержащий *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-(2-оксоэтил)-1*H*-индазол-6-карбоксамида (**М-5**) (25 мг, 0,039 ммоль), добавляли безводный MeOH (1,0 мл) и 3-фторазетидин (19,1 мг, 0,077 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением цианоборогидрида натрия NaBH₃CN (4,84 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Анализ методом ЖХ-МС

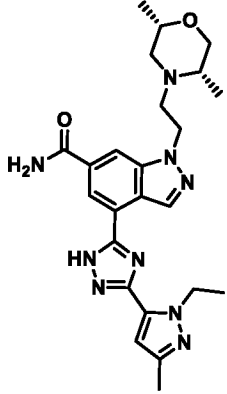
показал новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь гасили разбавленным водн. NaHCO_3 (0,5 мл) и дополнительно разбавляли DCM. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 1 порцией DCM. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид (**M-6**) (28 мг, выход больше 95%), в виде неочищенной смолы, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{FN}_9\text{O}_4$) 708,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 7: Синтез 4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид в виде соли трифторуксусной кислоты (Пример M01)

В сосуд, содержащий N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид (**M-6**) (27 мг, 0,038 ммоль), добавляли HFIP (20 мл) и MsOH (12,4 мкл, 0,191 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили несколькими каплями насыщ. водн. NaHCO_3 и затем разбавляли H_2O (1,0 мл) и DCM (10 мл). Фазы разделяли с помощью пипетки и органический экстракт сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид в виде соли трифторуксусной кислоты (**Пример M01**) (8,1 мг, 47%-ный выход), в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_9\text{O}$) 438,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение).

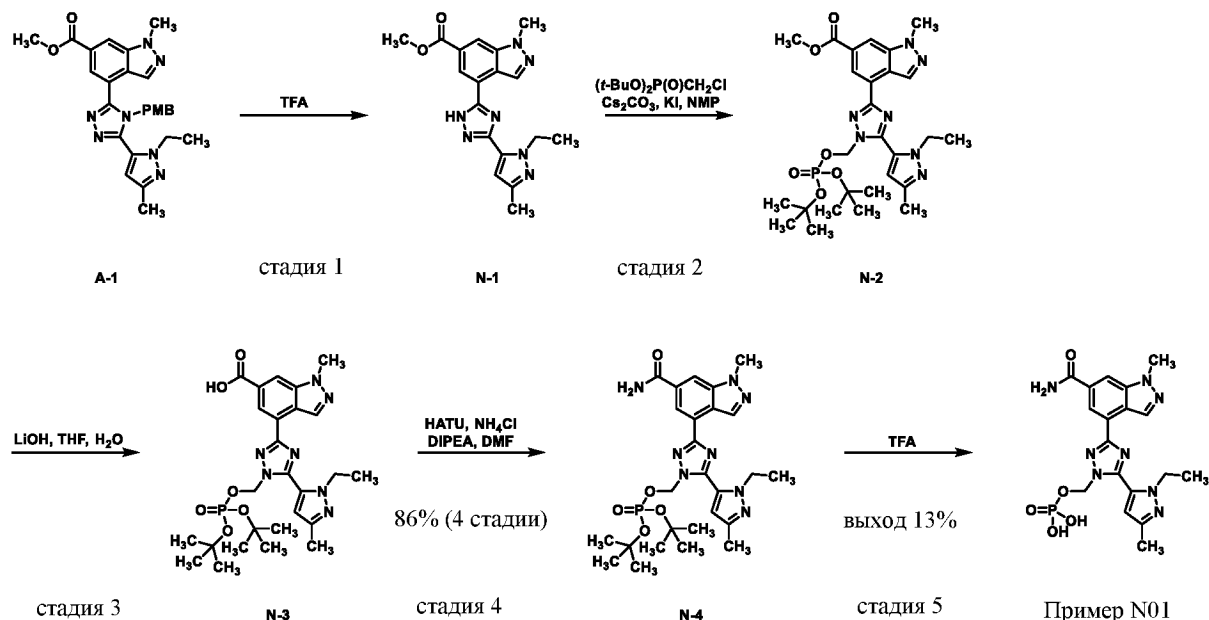
Примеры M02, M03 и M04 синтезировали согласно методикам, проиллюстрированным для стадий 1-7, используемых для синтеза **Примера M01** (Схема М) путем замещения соответствующего аминного промежуточного соединения для стадии 6 (Схема М) с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Пример №	Промежуточное соединение	Структура/Название	Аналитические данные
M02	использовали 4,4-дифторпиперидин	 1-[2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этил]-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	m/z (ИЭР ⁺) для (C ₂₃ H ₂₇ F ₂ N ₉ O) 484,6 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).
M03	использовали 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан	 4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	m/z (ИЭР ⁺) для (C ₂₄ H ₃₀ N ₉ O ₂) 476,4 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).

M04	использовали (2S,5S)-2,5-диметилморфолин	 1-{2-[(2S,5S)-2,5-диметилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	m/z (ИЭР ⁺) для (C ₂₄ H ₃₂ N ₉ O ₂) 478,5 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).
-----	--	--	--

Пример N01: Получение [3-(6-карбамоил-1-метил-1H-индазол-4-ил)-5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]метил-дигидрофосфата в соответствии со Схемой N.

Схема N:



Стадия 1: Синтез метил-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксилата (N-1)

В колбу, содержащую метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[4-

метоксифенил)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилат (**A-1**) (540 мг, 1,11 ммоль), добавляли TFA (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 1 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и новый пик с массой желаемого продукта. Раствор концентрировали под вакуумом с последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[3-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилат (**N-1**) (690 мг), в виде неочищенного желтого твердого вещества. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.67 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7,1 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$) 366,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез метил-4-[1-{{(ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси}метил}-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилата (N-2**)**

В колбу, содержащую 4-[3-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилат (**N-1**) (690 мг, 1,10 ммоль), добавляли NMP (5,0 мл), ди-*трет*-бутил-(хлорметил)-фосфат (586 мг, 2,27 ммоль), Cs_2CO_3 (1,48 г, 4,53 ммоль) и йодид калия (376 мг, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Раствор гасили водой (25 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0%-75%-100% петролейный эфир/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-[1-{{(ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси}метил}-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилат (**N-2**) (1000 мг), со значительным остатком растворителя, представляющего собой NMP. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ = 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.08-6.01 (m, 2H), 4.60 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 21H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_6\text{P}$) 588,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-[1-{{(ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси}метил}-5-(1-этил-

3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновой кислоты (N-3)

В колбу, содержащую метил-4-[1-{[(ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси]метил}-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксилат (N-2) (1000 мг, 1,10 ммоль), добавляли THF (10 мл), H₂O (5,0 мл) и LiOH (71,8 мг, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Раствор концентрировали под вакуумом и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[1-{[(ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси]метил}-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновую кислоту (N-3) (1100 мг), в виде неочищенного желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₂₆H₃₆N₇O₆P) 574,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез ди-*трет*-бутил-[3-(6-карбамоил-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]метил-фосфата (N-4)

В колбу, содержащую 4-[1-{[(ди-*трет*-бутоксифосфорил)окси]метил}-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоновую кислоту (N-3) (1100 мг, 1,10 ммоль), добавляли DMF (5,0 мл), NATU (508 мг, 1,33 ммоль), NH₄Cl (178 мг, 3,34 ммоль) и DIPEA (863 мг, 6,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x25 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой ди-*трет*-бутил-[3-(6-карбамоил-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]метил-фосфат (N-4) (550 мг, 86%-ный выход), в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₂₆H₃₇N₈O₅P) 461,1 (M+H-2 x *трет*-Bu)⁺ (экспериментально определенное значение).

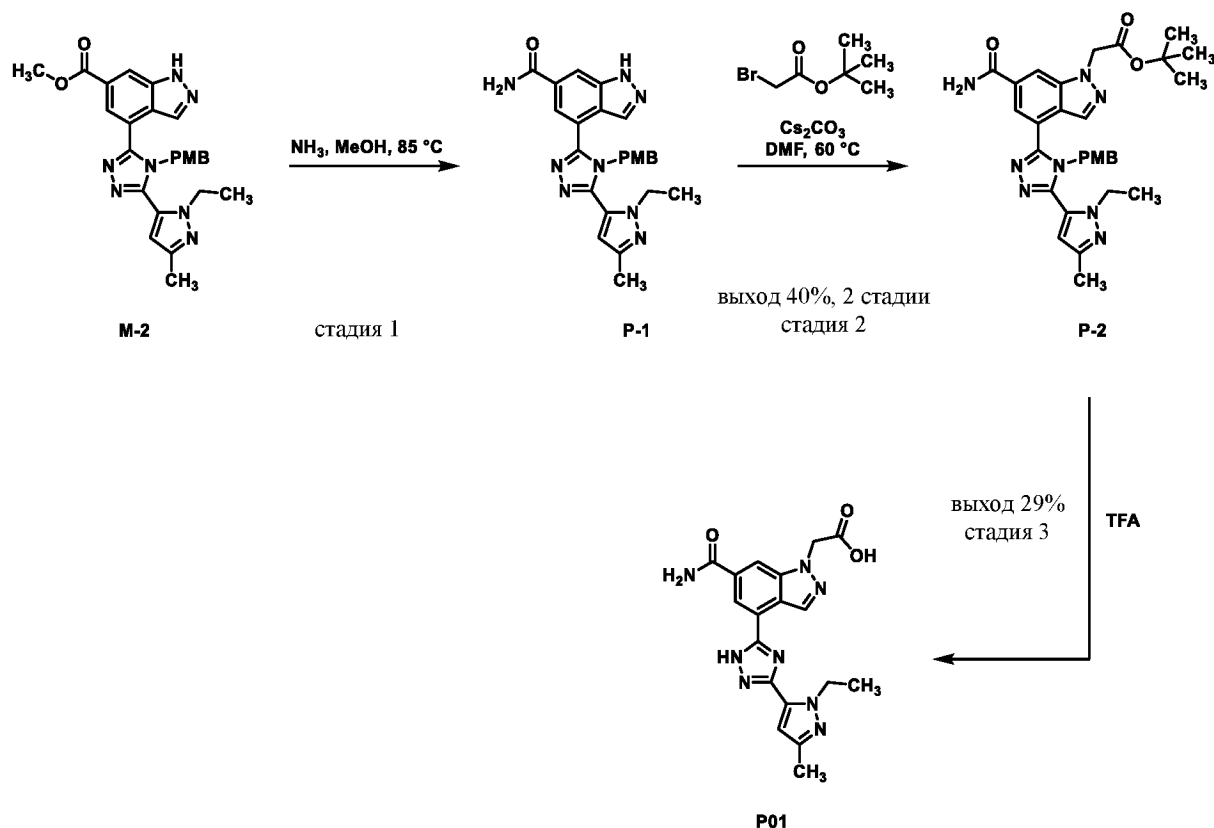
Стадия 5: Синтез [3-(6-карбамоил-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]метил-дигидрофосфата (Пример

N01)

В колбу, содержащую ди-*трет*-бутил-[3-(6-карбамоил-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]метил фосфат (**N-4**) (550 мг, 0,961 ммоль), добавляли TFA (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал новый пик с массой желаемого продукта. Раствор концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке YMC-Actus Triart C18 (150x30, размер частиц 5 мкм). Элюирование 10-25% MeCN/H₂O (0,05% NH₄OH) со скоростью потока 35 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения, представляющего собой [3-(6-карбамоил-1-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]метил-дигидрофосфат (**Пример N01**) (61 мг, 13%-ный выход), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (br s, 2H), 5.88-5.77 (m, 2H), 4.49 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7,0 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для (C₁₈H₂₁N₈O₅P) 461,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример P01: Получение {6-карбамоил-4-[3-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-индазол-1-ил}уксусной кислоты в соответствии со Схемой Р.

Схема Р:



Стадия 1: Синтез 4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1H-индазол-6-карбоксамид (Р-1)

Желтый раствор метил-4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1H-индазол-6-карбоксилата (**М-2**) (301,0 мг, 0,638 ммоль) в насыщенном NH_3/MeOH (15 мл) перемешивали при 85°C (масляная баня) в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что осталось значительное количество исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и добавляли насыщенный NH_3/MeOH (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1H-индазол-6-карбоксамид (**Р-1**) (350 мг, больше 100%), в виде неочищенной желтой смолы, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$) 456,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(6-карбамоил-4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1H-индазол-1-ил)ацетата (Р-2)

К раствору 4-{5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-

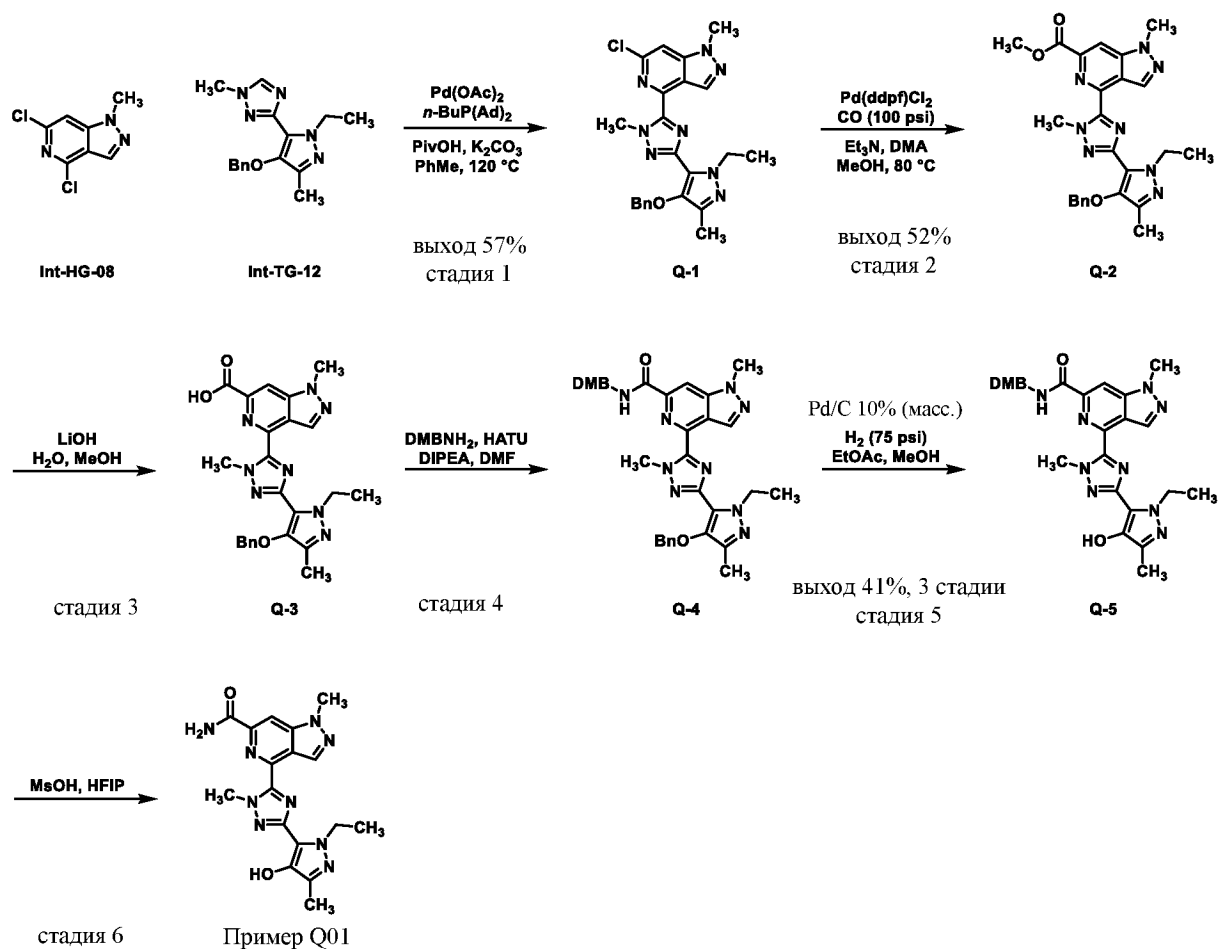
4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-1Н-индазол-6-карбоксамид (**P-1**) (175 мг, 0,383 ммоль) и Cs₂CO₃ (250 мг, 0,767 ммоль) в DMF (3,0 мл) добавляли *трет*-бутил-бромацетат (82,3 мг, 0,422 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 14 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (3 мл). Фазы разделяли и органический экстракт концентрировали под вакуумом. Этот неочищенный остаток дважды очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH, 15:1) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-(6-карбамоил-4-{5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-1Н-индазол-1-ил)ацетат (**P-2**) (88 мг, 50%-ный выход), в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6.72-6.64 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.38-5.28 (m, 4H), 4.11 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₃₀H₃₄N₈O₄) 571,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез {6-карбамоил-4-[3-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-индазол-1-ил}уксусной кислоты (Пример P01)

Желтый раствор *трет*-бутил-(6-карбамоил-4-{5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-1Н-индазол-1-ил)ацетата (**P-2**) (88 мг, 0,15 ммоль) в TFA (2,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растворяли в DMF (2 мл) и очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке YMC-Triart C18 (150x40, размер частиц 7 мкм). Элюирование 15-55% MeCN/H₂O (0,1% TFA) со скоростью потока 30 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения, представляющего собой {6-карбамоил-4-[3-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1Н-индазол-1-ил}уксусную кислоту (**Пример P01**) (22,87 мг, 29%-ный выход, 1 экв. моль соли TFA), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 14.62 (br s, 1H), 8.70 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.60 (br s, 2H), 6.68 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.68 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₈H₁₈N₈O₃) 395,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример Q01: Получение 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой Q.

Схема Q:



Стадия 1: Синтез 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Q-1)

В сосуд загружали 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол (**Int-TG-12**) (187 мг, 0,629 ммоль), 4,6-дихлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (**Int-HG-08**) (191 мг, 0,943 ммоль), Pd(OAc)₂ (28,2 мг, 0,126 ммоль), cataCXium (90,2 мг, 0,252 ммоль), пивалевую кислоту (19,3 мг, 0,189 ммоль) и карбонат калия (261 мг, 1,89 ммоль) в толуоле (1 мл), проводили дегазацию при к.т. в течение 5 мин., затем нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (**Q-1**) (63 мг, 22%-ный выход), в виде желтого масла. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₃H₂₃ClN₈O) 463,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез метил-4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (Q-2)

К раствору 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (**Q-1**) (63 мг, 0,099 ммоль) в MeOH (20 мл) и DMA (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (29,9 мг, 0,0408 ммоль) и TEA (142 мкл, 1,02 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C под СО (100 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 22 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь оставляли охлаждаться постепенно до к.т. и смесь фильтровали через набивку из целита с последующим концентрированием фильтрата в вакууме. Неочищенный материал переносили в делительную воронку с DCM и промывали 3 порциями воды. Органическую фазу концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде загрязненной смеси. Этот материал снова очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**Q-2**) (34,1 мг, 52%-ный выход), в виде не совсем белого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₅H₂₆N₈O₃) 487,6 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (Q-3)

К раствору 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (**Q-2**) (34,1 мг, 0,0701 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли LiOH·H₂O (10,1 мг, 0,421 ммоль) в виде раствора в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Анализ методом ЖХ-МС показал, что осталось значительное количество исходного материала. Добавляли дополнительную аликвоту LiOH·H₂O (9,99 мг, 0,417 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергали нейтрализации до значения pH примерно 6 путем добавления 1 н. водн. HCl. Раствор концентрировали в вакууме и затем подвергали азеотропной перегонке с 4 порциями PhMe для удаления остаточного количества воды с получением указанного в заголовке

соединения, представляющего собой 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновую кислоту (**Q-3**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₂₄H₂₄N₈O₃) 473,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-N-[(3,4-диметилфенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-4)

К раствору 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (**Q-3**) (33 мг, 0,070 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (37,2 мг, 0,0978 ммоль), DIPEA (31,1 мкл, 0,175 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (21,0 мкл, 0,140 ммоль) в виде раствора в DMF. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями воды с последующим концентрированием в вакууме. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (4 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-N-[(3,4-диметилфенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Q-4**) (60,4 мг), в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₃₃H₃₅N₉O₄) 622,5 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез N-[(3,4-диметилфенил)метил]-4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-5)

Суспензию 4-{3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-N-[(3,4-диметилфенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Q-4**) (43 мг, 0,069 ммоль), Pd-C (10% (масс.), 15 мг) в виде раствора в EtOAc (8 мл) и MeOH (2 мл) гидрировали с помощью газообразного водорода (75 фунт-сила/кв. дюйм) при к.т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали посредством флэш-хроматографии (4 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой N-[(3,4-

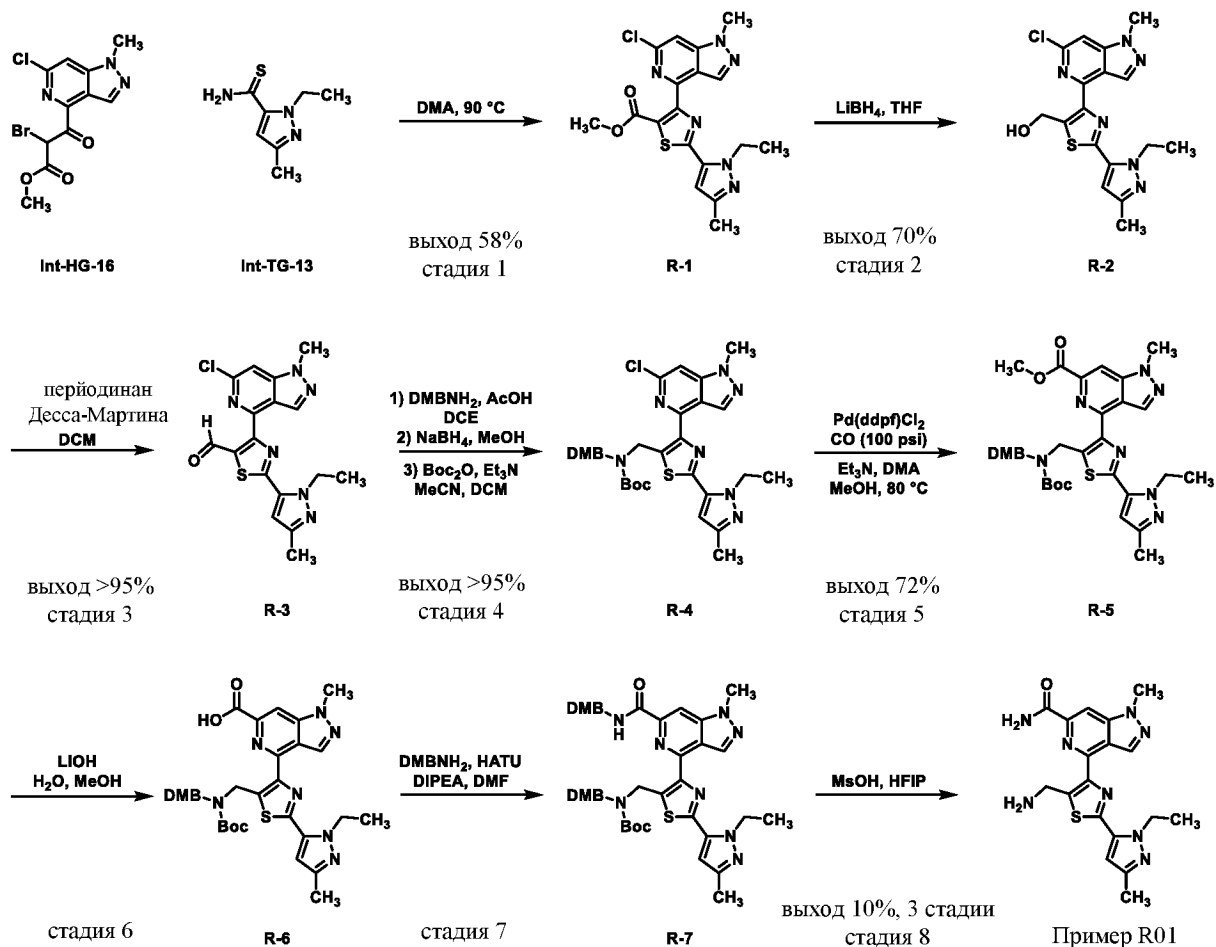
диметилфенил)метил]-4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Q-5**) (15 мг, 41%-ный выход, 3 стадии), в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР+) для ($C_{26}H_{29}N_9O_4$) 532,3 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Пример Q01)

К раствору N-[(3,4-диметилфенил)метил]-4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Q-5**) (15 мг, 0,028 ммоль) в HFIP (3 мл) добавляли MsOH (9,16 мкл, 0,141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Пример Q01**) (10 мг, 93%-ный выход), в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.76 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8.53 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.44 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7,2 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($C_{17}H_{19}N_9O_2$) 382,5 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример R01: Получение 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой R.

Схема R:



Стадия 1: Синтез метил-4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (R-1)

Эту стадию осуществляли в двух параллельных опытах и перед заключительной очисткой партии объединяли. В колбу, содержащую метил-2-бром-3-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксопропаноат (**Int-HG-16**) (238 мг, 0,340 ммоль) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карботиоамид (**Int-TG-13**) (44,7 мг, 0,264 ммоль), добавляли DMA (4 мл). Реакционную смесь нагревали при 90 °C в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex C18 (100x30 мм, размер частиц 5 мкм). Элюирование 2-90% MeCN/H₂O (0,1% TFA) со скоростью потока 20 мл/мин привело к получению указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (**R-1**) (237 мг, 58%-ный выход), в виде светло-желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.40 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.59 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез [4-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метанола (R-2)

В сосуд загружали метил-4-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (**R-1**) (165 мг, 0,379 ммоль), THF (10 мл) и борогидрид лития (16,5 мг, 0,759 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Анализ методом ЖХ-МС показал, что осталось значительное количество исходного материала. Реакционную смесь охлаждали 0°C и в колбу загружали дополнительную аликвоту борогидрида лития (33 мг, 1,52 ммоль). Колбу удаляли из ледяной бани и оставляли постепенно нагреваться до к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор гасили насыщ. водн. NH₄Cl (2 мл), разбавляли H₂O (10 мл) и переносили в делительную воронку с DCM. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями DCM, а затем 2 порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и добавляли MeOH, что привело к выпадению в осадок твердых частиц, которые собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой [4-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метанол (**R-2**) (108 мг, 70%-ный выход), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.64 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.24 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 5.23 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4.66 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7,0 Гц, 3H); m/z (ИЭР⁺) для (C₁₇H₁₇ClN₆OS) 389,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбальдегида (R-3)

К суспензии [4-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метанола (**R-2**) (117 мг, 0,301 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (255 мг, 0,602 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Раствор разбавляли DCM (50 мл), вливали в насыщ. NaHCO₃ и переносили в делительную воронку. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбальдегид (**R-3**)

(125 мг, выход больше 95%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10.81 (s, 1H), 8.63 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.69 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-{[4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}{(2,4-диметоксифенил)метил]карбамата (R-4)}

К раствору 4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбальдегида (**R-3**) (80 мг, 0,21 ммоль) в DCE добавляли 2,4-диметоксибензиламин (77,7 мкл, 0,517 ммоль) и AcOH (35,5 мкл, 0,620 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 25 минут, по окончании которых цвет реакционной смеси изменился до светло-коричневого. Колбу извлекали из нагревательного устройства и оставляли постепенно охлаждаться до к.т. при перемешивании в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенную смесь растворяли в MeOH (5 мл). Раствор охлаждали в бане с ледяной водой до 0°C и добавляли борогидрид натрия (23,5 мг, 0,620 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем ледяную баню удаляли, позволяя реакционной смеси постепенно нагреться до к.т., и эту смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Произошло выпадение осадка и твердые частицы собирали фильтрованием. Твердые частицы суспендировали в MeCN (5 мл) с последующим добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (113 мг, 0,517 ммоль) и триэтиламина (86,5 мкл, 0,620 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 мин при к.т. с последующим добавлением DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 20 мин. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходовался. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-{[4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}{(2,4-диметоксифенил)метил]карбамат (**R-4**) (112 мг, больше 95%), в виде светло-оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.51 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.67 (br d, J = 4,7 Гц, 1H), 6.36-6.14 (m, 2H), 5.18 (br s, 2H), 4.61 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4.33 (br d, J = 10,5 Гц, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.53-3.39 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.60-1.29 (m, 12H).

Стадия 5: Синтез метил-4-[5-({(*трет*-бутоксикарбонил)](2,4-

диметоксифенил)метил]амино}метил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (R-5)

К раствору *трет*-бутил-{[4-(6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}{(2,4-диметоксифенил)метил]карбамата (**R-4**) (122 мг, 0,191 ммоль) в MeOH (20 мл) и DMA (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (42,0 мг, 0,0573 ммоль) и триэтиламин (200 мкл, 1,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C под газообразным СО (100 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 22 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток перерастворяли в DCM, переносили в делительную воронку и промывали 3 порциями воды. Органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением желаемого продукта в виде смеси, в которой присутствовали значительные примеси. Выделенный материал еще раз подвергали очистке посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, Isco, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-[5-({(*трет*-бутоксикарбонил)[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}метил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**R-5**) (92 мг, 72%-ный выход), в виде светло-коричневого масла. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₃₃H₃₉N₇O₆S) 662,9 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез 4-[5-({(*трет*-бутоксикарбонил)[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}метил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (R-6)

К раствору метил-4-[5-({(*трет*-бутоксикарбонил)[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}метил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (**R-5**) (92,0 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (9,99 мг, 0,417 ммоль) в виде раствора в воде. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. На этой стадии добавляли дополнительную аликвоту LiOH·H₂O (9,99 мг, 0,417 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор подвергали нейтрализации до значения pH примерно 6 путем добавления 1 н. водн. HCl. Раствор концентрировали в вакууме и затем подвергали азеотропной перегонке с 4 порциями PhMe для удаления остаточного количества воды с получением указанного в заголовке соединения, представляющего

собой 4-[5-((*трет*-бутоксикарбонил)[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}метил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновую кислоту (**R-6**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ХИАД⁺) для (C₃₂H₃₇N₇O₆S) 648,5 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 7: Синтез *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}карбамата (R-7**)**

К раствору 4-[5-((*трет*-бутоксикарбонил)[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}метил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (**R-6**) (90 мг, 0,14 ммоль) в DMF добавляли HATU (74,0 мг, 0,195 ммоль), DIPEA (61,8 мкл, 0,347 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (41,7 мкл, 0,278 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4,5 ч. Раствор вливали в H₂O, переносили в делительную воронку и экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями H₂O с последующим концентрированием в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, Isco, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}карбамат (**R-7**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₄₁H₄₈N₈O₇S) 797,6 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

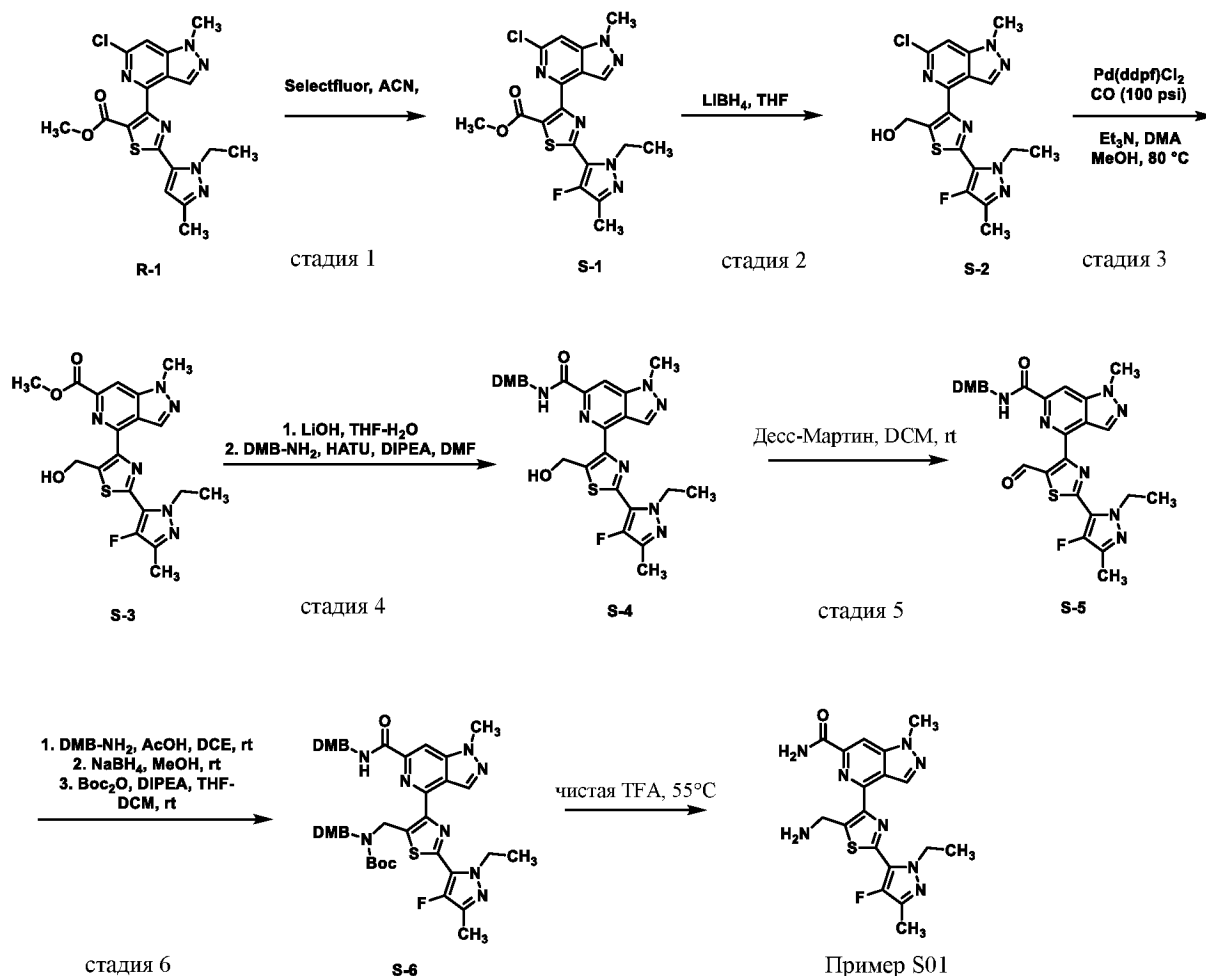
Стадия 8: Синтез 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Пример R01)

К раствору *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}карбамата (**R-7**) (150 мг, 0,188 ммоль) в HFIP (3 мл) добавляли MsOH (611 мкл, 9,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. На этой стадии добавляли дополнительную аликвоту MsOH (611 мкл, 9,41 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C до тех пор, пока анализ методом ЖХ-МС не показал, что прекратилось протекание реакции. Затем раствор концентрировали в вакууме, переносили в делительную воронку с DCM и

разбавляли насыщ. водн. Na_2CO_3 до значения pH примерно 9. Фазы разделяли и анализ методом ЖХ-МС показал, что весь желаемый продукт находился в водной фазе. Водную фазу лиофилизировали в течение ночи с получением белого порошка. Органическая фаза содержала продукт с одной оставшейся DMV защитной группой, что было определено посредством ЖХ-МС; вследствие чего органическую фазу сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь переносили в PhMe (около 3 мл) и концентрировали в вакууме для удаления остаточного количества воды. Неочищенный остаток растворяли в DCM (0,7 мл) с последующим добавлением TFA (0,7 мл). Реакционную смесь нагревали при 35°C до завершения реакции, которую контролировали посредством ЖХ-МС. Раствор концентрировали в вакууме и объединенный неочищенный продукт подвергали очистке посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Пример R01**) (10 мг, 10%-ный выход, 3 стадии) в виде соли TFA. m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{OS}$) 397,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение); ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.75 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4.58 (br s, 2H), 4.21 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример S01: Получение 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой S.

Схема S:



Стадия 1: Синтез метил-4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (S-1)

К раствору метил-4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (**R-1**) (358,0 мг, 0,859 ммоль) в 2 мл безводного ацетонитрила добавляли Selectfluor (26,2 мг, 0,0732 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин мутная реакционная смесь стала прозрачной и ее перемешивали в течение 20 часов при 45 °C. Удаляли растворитель, неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 40 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением метил-4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (**S-1**) (225 мг, 60%-ный выход) в виде белого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₇H₁₆ClFN₆OS) 435,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез [4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метанола (S-2)

К раствору метил-4-(6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-

4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (**S-1**) (285 мг, 0,655 ммоль) в THF (5 мл) добавляли борогидрид лития (28,6 мг, 1,31 ммоль), реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40-45°C в течение 7 часов. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали EtOAc, сушили под вакуумом в течение ночи с получением [4-(6-хлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метанола (**S-2**) (271 мг, выход больше 95%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7.91 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 6.30 (t, *J* = 5,3 Гц, 1H), 5.27 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4.66 (p, *J* = 8,3, 7,7 Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: Синтез метил-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксилата (S-3**)**

К суспензии [4-(6-хлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метанола (**S-2**) (120 мг, 0,295 ммоль) в 20 мл MeOH и 2 мл DMA добавляли Pd(dppf)Cl₂ (42,0 мг, 0,0573 ммоль) и TEA (200 мкл, 1,43 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C под СО (100 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 5 суток. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до 35°C, фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (12 г диоксида кремния, 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением метил-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксилата (**S-3**) (81 мг, 64%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8.46 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 6.32 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5.33 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4.69 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (S-4**)**

К суспензии метил-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксилата (**S-3**) (75 мг, 0,17 ммоль) в 10 мл THF добавляли моногидрат гидроксида лития (22,9 мг, 0,958 ммоль) растворенного в 1,5 мл воды, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подвергали нейтрализации до pH 5 путем добавления

1н. HCl. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и обрабатывали толуолом х 3 для удаления следов воды. Неочищенную кислоту, представляющую собой 4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоновую кислоту, сушили в вакуумной печи в течение ночи и непосредственно использовали на следующей стадии. К раствору 4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоновой кислоты (73,0 мг, 0,18 ммоль) в DMF (8 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (133 мг, 0,351 ммоль), *N*-этилдиизопропиламин (93,6 мкл, 0,526 ммоль) и 2,4-диметоксибензил-амин (39,5 мкл, 0,263 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**S-4**) (75 мг, 76%-ный выход) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР⁺) для (C₂₇H₂₈FN₇O₄S) 566,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (S-5**)**

К суспензии *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**S-4**) (78 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли перйодинан Десса-Мартина (119 мг, 0,276 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и вливали в насыщ. NaHCO₃, экстрагировали дихлорметаном х 3, EtOAc х 2. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**S-5**) непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₂₇H₂₆FN₇O₄S) 564,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-

(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}карбамата (S-6)

К раствору *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**S-5**) (72,0 мг, 0,13 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (5 мл) при комнатной температуре добавляли 2,4-диметоксибензиламин (38,4 мкл, 0,255 ммоль) и уксусную кислоту (7,31 мкл, 0,128 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 20 мин, затем оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенную смесь растворяли в MeOH (5 мл). Раствор охлаждали в бане с ледяной водой до 0°C и добавляли борогидрид натрия (9,67 мг, 0,255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем ледяную баню удаляли, позволяя реакционной смеси постепенно нагреться до комнатной температуры, и эту смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Все летучие вещества удаляли в вакууме. Неочищенные твердые частицы суспендировали в DCM/THF (1:1, 6 мл) с последующим добавлением ди-*трет*-бутил-дикарбоната (83,6 мг, 0,383 ммоль) и *N*-этилдизопропиламина (0,0668 мл, 0,383 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 мин при к.т. с последующим добавлением дихлорметана (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}карбамат (**S-6**) (45 мг, 45%-ный выход, 3 стадии). *m/z* (ИЭР⁺) для (C₄₁H₄₇FN₈O₇S) 815,6 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

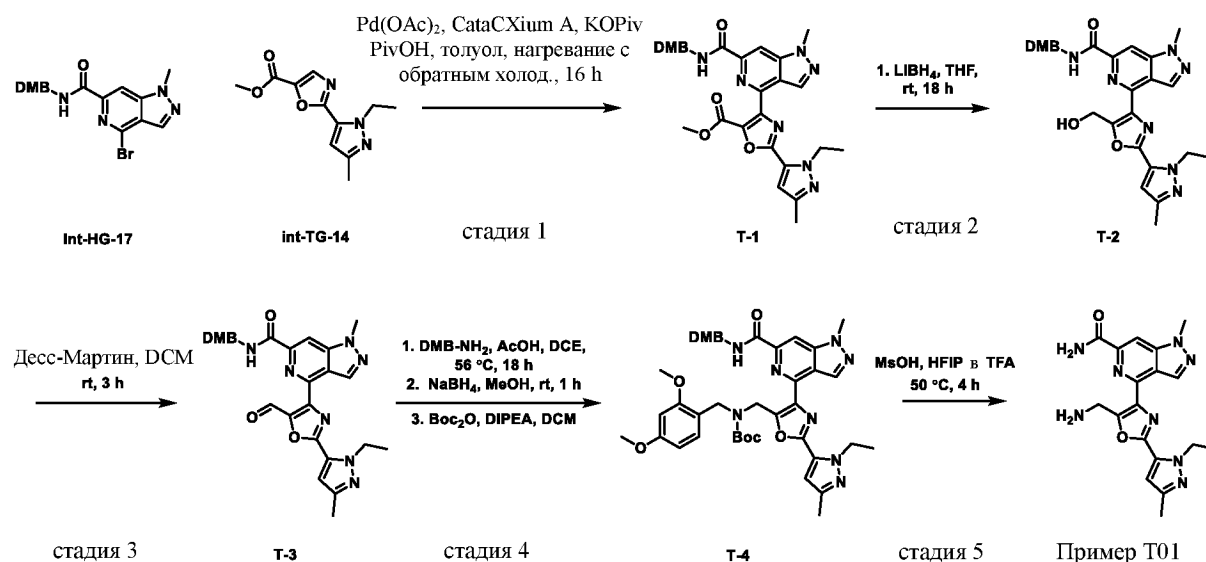
Стадия 7: Синтез 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида в виде соли трифторуксусной кислоты (Пример S01)

трет-Бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}карбамат (**S-6**) (45 мг, 0,055 ммоль) делили поровну на два сосуда. Материал в первом сосуде обрабатывали TFA (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5 суток. Материал во

втором сосуде обрабатывали TFA (1 мл) и меркаптаном C12 (112 мг, 0,552 ммоль, 0,132 мл). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 5 суток. Две неочищенные реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали очистке посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Пример S01**) (10 мг, 83%-ный выход) в виде соли TFA. m/z (ИЭР⁺) для (C₁₈H₁₉FN₈OS) 415,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример T01: Получение 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой Т.

Схема Т



Стадия 1: Синтез метил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (T-1)

В сосуд загружали метил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**int-TG-14**) (87,7 мг, 0,216 ммоль), 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Int-HG-17**) (50,8 мг, 0,216 ммоль), Pd(OAc)₂ (9,69 мг, 0,0432 ммоль), cataCXium (31,0 мг, 0,0864 ммоль), пивалат калия (45,4 мг, 0,324 ммоль) и пивалевую кислоту (11,0 мг, 0,108 ммоль) в толуоле (10 мл), проводили дегазацию при комнатной температуре в течение 5 мин, затем кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь объединяли с полученной ранее смесью после осуществления реакции в таком же масштабе, фильтровали через

набивку из целита и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 24 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой (68,2 мг, 28%-ный выход) метил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил-карбамоил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**T-1**), в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8.47 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7.23 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.52 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (d, *J* = 3,8 Гц, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). *m/z* (ИЭР+) для (C₂₈H₂₉N₇O₆) 560,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (T-2**)**

В колбу загружали метил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**T-1**) (68 мг, 0,11 ммоль) и борогидрид лития (5,98 мг, 0,274 ммоль) в 10 мл THF. Реакционную смесь перемешивали при 0°C до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, неочищенную смесь очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**T-2**) (77,4 мг) в виде белого твердого вещества, которое содержало примеси. *m/z* (ИЭР+) для (C₂₇H₂₉N₇O₅) 532,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формил-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (T-3**)**

К суспензии *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**T-2**) (77,4 мг, 0,146 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли перйодинан Десса-Мартина (126 мг, 0,291 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл дихлорметана и промывали насыщ. NaHCO₃ (водн), концентрировали в вакууме с получением неочищенного *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-

пиразол-5-ил)-5-формил-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Т-3**), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₂₇H₂₇N₇O₅) 530,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]метил}карбамата (Т-4**)**

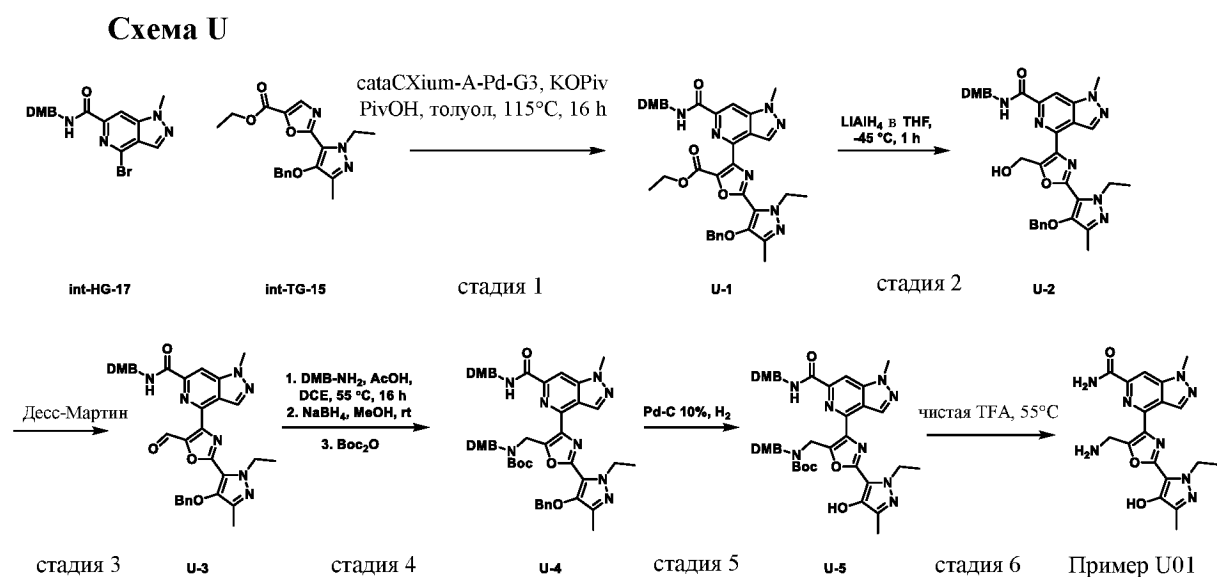
К раствору *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формил-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Т-3**) (43 мг, 0,81 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (8 мл) при комнатной температуре добавляли 2,4-диметоксибензиламин (20,4 мг, 0,122 ммоль, 18,3 мкл) и уксусную кислоту (4,88 мг, 0,0812 ммоль, 4,64 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали при 56°C в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенную смесь растворяли в MeOH (5 мл). Раствор охлаждали в бане с ледяной водой при 0°C и добавляли борогидрид натрия (23,5 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем ледяную баню удаляли, позволяя реакционной смеси постепенно нагреться до комнатной температуры, и эту смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Все летучие вещества удаляли в вакууме. Неочищенные твердые частицы суспендировали в CH₂Cl₂-MeCN (5 мл) с последующим добавлением ди-*трет*-бутил-дикарбоната (53,2 мг, 0,244 ммоль) и *N*-этилдиизопропиламина (0,042 мл, 0,244 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]метил}карбамат (**Т-4**) (25,0 мг, 29%-ный выход, 5 стадий), в виде желтого твердого вещества. m/z (ИЭР⁺) для (C₄₁H₄₈N₈O₈) 781,7 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Пример T01)

К раствору *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-

этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]метил}карбамата (**T-4**) (25 мг, 0,032 ммоль) в HFIP (0,1 мл) добавляли MsOH (0,4 мл) и TFA (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Затем раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт подвергали очистке посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Пример T01**) (3,1 мг, 26%-ный выход) в виде соли TFA. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₈H₂₀N₈O₂) 381,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.77 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8.58-8.22 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.72 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример U01: Получение 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой U



Стадия 1: Синтез этил-2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-(6-[[2,4-диметоксифенил]метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (U-1)

В сосуд загружали этил-2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**Int-TG-15**) (128 мг, 0,360 ммоль), *cata*CXium-A-Pd-G3 (105 мг, 0,144 ммоль), 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Int-HG-17**) (146 мг, 0,360 ммоль), пивалат калия (75,8 мг, 0,540 ммоль) и пивалевую кислоту (18,4 мг, 0,180 ммоль) в толуоле (1 мл), проводили

дегазацию при комнатной температуре в течение 5 мин, затем нагревали при 115°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 40 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением 45 мг (13%-ный выход) указанного в заголовке этил-2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (**U-1**) в виде светло-коричневого масла. Также выделяли другую партию из 113 мг менее чистого продукта этил-2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-оксазол-5-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 1.08-1.15 (m, 3H), 1.42 (t, *J* = 7,22 Гц, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.16-4.27 (m, 6H), 4.51 (d, *J* = 5,85 Гц, 2 H), 4.59 (d, *J* = 7,02 Гц, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.50 (dd, *J* = 8,39, 2,54 Гц, 1H), 6.61 (d, *J* = 2,34 Гц, 1H), 7.23 (d, *J* = 8,59 Гц, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 7,61, 1,37 Гц, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 0,78 Гц, 1H), 9.03 (t, *J* = 5,88 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-(гидроксиметил)-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U-2**)**

В сосуд загружали 2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**U-1**) (13,8 мг, 0,0203 ммоль) в 1,8 мл безводного THF при -45°C. Затем при -45°C вводили алюмогидрид лития (1,54 мг, 0,0406 ммоль, 40,6 мкл, 1,0 М), цвет реакционной смеси сразу изменился со светло-желтого до синего, затем постепенно изменился обратно до желтого. Реакционную смесь перемешивали при -45°C в течение 1 ч, затем гасили путем добавления воды. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через набивку из целита, фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Вышеуказанную реакцию повторяли в масштабах от 13,5 мг до 19 мг в суммарном количестве 5 раз. Неочищенные продукты после каждого осуществления реакции объединяли и очищали с помощью ISCO (24 г диоксида кремния, 0-100% EtOAc в гептане) с получением 58,9 мг (73%-ный выход) смеси 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-(гидроксиметил)-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**U-2**) и 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-формил-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметокси-фенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**U-3**) в соотношении 1:1 в виде светло-желтого твердого

вещества. m/z (ИЭР⁺) для (C₃₄H₃₅N₇O₆) 638,5 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение) и m/z (ИЭР⁺) для (C₃₄H₃₃N₇O₆) 636,5 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-формил-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U-3)

К суспензии смеси 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-(гидроксиметил)-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U-2) и 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-формил-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметокси-фенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U-3) (58,0 мг, 0,091 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре добавляли перйодинан Десса-Мартина (126 мг, 0,291 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл дихлорметана и промывали насыщ. NaHCO₃ (водн), концентрировали в вакууме с получением 58 мг неочищенного 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-формил-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметокси-фенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U-3), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₃₄H₃₃N₇O₆) 636,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез *трет*-бутил-(2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-ил}метил)[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамата (U-4)

К суспензии 4-{2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-5-формил-1,3-оксазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметокси-фенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U-3) (58 мг, 0,091 ммоль) в 3 мл 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре добавляли 2,4-диметоксибензиламин (22,9 мг, 0,137 ммоль, 20,6 мкл) и уксусную кислоту (5,48 мг, 0,0912 ммоль, 5,22 мкл), и реакционную смесь перемешивали при 56°C в течение 90 мин. В вакууме удаляли 1,2-дихлорэтан и неочищенный материал охлаждали до 0°C, добавляли 5 мл метанола, а затем борогидрид натрия (8,63 мг, 0,228 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли и неочищенный продукт перерастворяли в дихлорметане, при комнатной температуре

вводили Wos_2O (59,7 мг, 0,274 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (35,4 мг, 0,274 ммоль, 47,7 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли и неочищенный материал очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-({2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-ил}метил)[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамат (**U-4**) (81 мг), которое содержало примеси. m/z (ИЭР+) для $(\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_9)$ 887,8 $(\text{M}+\text{H})^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]метил}карбамата (U-5**)**

Суспензию *трет*-бутил-({2-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-ил}метил)[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамата (**U-4**) (81,0 мг, 0,10 ммоль) и Pd-C10% (120 мг, 0,11 ммоль) в 8 мл EtOAc и 2 мл метанола гидрировали под H_2 (75 фунт-сила/кв. дюйм) в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]метил}карбамат (**U-5**) (30 мг, 41%, за 5 стадий), в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР+) для $(\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_9)$ 797,5 $(\text{M}+\text{H})^+$ (экспериментально определенное значение).

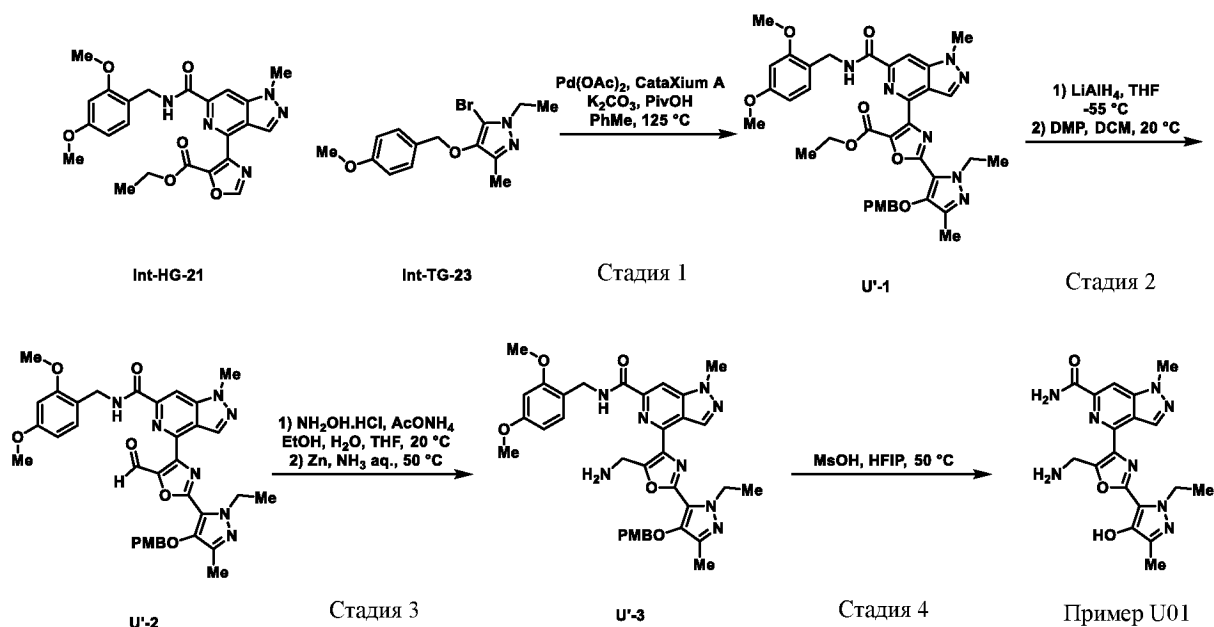
Стадия 6: Синтез 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Пример U01)

Смесь *трет*-бутил-[(2,4-диметоксифенил)метил]{[4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]-карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]метил}карбамата (**U-5**) (30,0 мг, 0,038 ммоль) в чистой TFA (1,5 мл) нагревали при 55°C в течение 2 суток.

Избыток TFA удаляли и неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Пример U01**) (10,2 мг, 53%-ный выход) в виде соли TFA. m/z (ИЭР⁺) для (C₁₈H₂₀N₈O₃) 397,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример U01: Альтернативное получение 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой U'.

Схема U'



Стадия 1: Синтез этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-5-карбоксилата (U'-1).

К перемешиваемому раствору этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1,3-оксазол-5-карбоксилата (**Int-HG-21**) (7,8 г, 16,76 ммоль, 1 экв.) в толуоле (160 мл) добавляли 5-бром-1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол (**Int-TG-23**) (7,4 г, 22,76 ммоль, 1,36 экв.), **CataXium A** (2,40 г, 6,70 ммоль, 0,4 экв.), PivOH (684,60 мг, 6,70 ммоль, 770,08 мкл, 0,4 экв.) и K_2CO_3 (6,95 г, 50,27 ммоль, 3 экв.) при 20°C . Смесь дегазировали под вакуумом и продували N_2 три раза. При 20°C добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (752,45 мг, 3,35 ммоль, 0,2 экв.). Смесь опять дегазировали под вакуумом и продували

N₂ дополнительные три раза. Реакционную смесь нагревали до 106°C (внутренняя температура, 125°C наружная масляная баня) и перемешивали в течение 16 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь удаляли из масляной бани и оставляли охлаждаться до 20°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc/пет. эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**U'-1**) (5,6 г, 7,89 ммоль, 47%-ный выход), в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.16-8.94 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 7.48-7.28 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 1H), 6.97-6.77 (m, 2H), 6.68-6.54 (m, 1H), 6.52-6.40 (m, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.68-4.40 (m, 4H), 4.33-4.06 (m, 5H), 3.81 (br s, 3H), 3.74 (br s, 3H), 3.67 (br s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 1.48-1.26 (m, 3H), 1.21-1.08 (m, 3H).

Стадия 2: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-5-формил-1,3-оксазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U'-2**).**

В 1 л трехгорлую круглодонную колбу при 20°C загружали этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-5-карбоксилат (**U'-1**) (5,6 г, 7,89 ммоль, 1 экв.) в THF (560 мл). Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ три раза. Реакционную смесь охлаждали до -55°C (баня ацетон - сухой лед). По каплям при -55°C (баня ацетон - сухой лед) добавляли LiAlH₄ (1 М в THF, 37,33 мл, 4,73 экв.). Образовывался коричневый раствор. Эту реакционную смесь перемешивали при температуре между -55°C и -50°C (баня ацетон - сухой лед) в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала, новый пик с массой желаемого альдегидного продукта и пик с массой перевосстановленного спиртового продукта. Реакционную смесь гасили Na₂SO₄·10H₂O (25 г) и MeOH/H₂O (50 мл, 1:1) при температуре ниже -50°C и перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (300 мл). Смесь фильтровали через набивку из целита. Осадок на фильтре ополаскивали DCM (6x50 мл). Отделяли органическую фазу объединенного фильтрата. Органический слой сушили над MgSO₄,

фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением смешиваемой неочищенной смеси альдегидного и спиртового продуктов в виде светло-желтого твердого вещества. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К суспензии смешивающихся неочищенных альдегидного/спиртового продуктов (5,5 г, 8,24 ммоль, 1 экв.) в DCM (220 мл) при 20°C добавляли перйодинан Десса-Мартина (5,24 г, 12,36 ммоль, 3,83 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл). Суспензия превратилась в раствор. Отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали DCM (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-5-формил-1,3-оксазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**U'-2**) (6 г, неочищенный), в виде светло-желтого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР+) для (C₃₅H₃₆N₇O₇) 666,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-[5-(аминометил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил]-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (U'-3**).**

К суспензии *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-5-формил-1,3-оксазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**U'-2**) (5,9 г, 8,86 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) и H₂O (20 мл) при 20°C добавляли NH₂OH·HCl (1,85 г, 26,59 ммоль, 3 экв.) и AcONH₄ (3,42 г, 44,31 ммоль, 5 экв.). Затем к реакционной смеси добавляли THF (200 мл). Образовалась светло-желтая суспензия. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Светло-желтая суспензия превращается в светло-желтый раствор. Анализ методом ЖХ-МС показал новый пик с массой желаемого продукта. На этой стадии к реакционной смеси добавляли NH₃ (28%-ный раствор в H₂O) (22,19 г, 177,26 ммоль, 24,38 мл, 28% чистота, 20 экв.) и Zn (13,91 г, 212,71 ммоль, 24 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь извлекали из нагревательного устройства и оставляли охлаждаться до 20°C. Смесь фильтровали через набивку из целита. Осадок на фильтре ополаскивали DCM (3x100 мл).

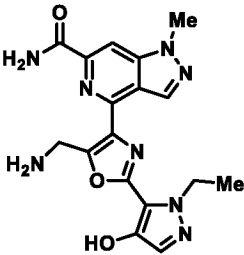
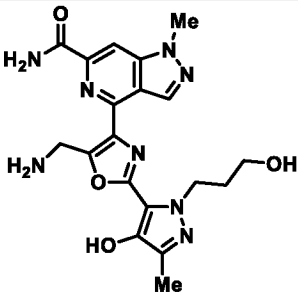
Объединенный фильтрат разбавляли H₂O (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[5-(аминометил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил]-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**U'-3**) (6 г, неочищенный), в виде светло-желтого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₃₅H₃₉N₈O₆) 667,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

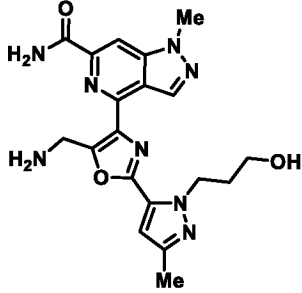
Стадия 4: Синтез 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Пример U01).

К раствору 4-[5-(аминометил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил]-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**U'-3**) (6 г, неочищенный) в HFIP (50 мл) добавляли метансульфовую кислоту (3,19 г, 33,24 ммоль, 2,37 мл, 11 экв.). Полученный красный раствор нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал новый пик с массой желаемого продукта. Эту реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водн. NaHCO₃ до достижения нейтрального значения pH примерно 7. Раствор переносили в делительную воронку и фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали под вакуумом при 50°C. Неочищенный остаток объединяли с неочищенным материалом из другой партии и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-NX, 150x30 мм x 5 мкм, смесь 5-45% MeCN/H₂O (содержащая 0,05% HCl), скорость потока 25 мл/мин, 54 инъекции) с получением неочищенного желтого твердого вещества (440 мг). Твердое вещество суспендировали в MeOH (5 мл) и DCM (15 мл). Суспензию перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали DCM (10 мл). Твердые частицы отделяли и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Пример U01**) (365,19 мг, 30%) в виде желтой твердой гидрохлоридной соли. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₈H₂₀N₈O₃) 397,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.90 (br s, 1H), 8.77 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 8.73 (br s, 2H), 8.41 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.98 (s,

1H), 4.79 (q, $J = 5,3$ Гц, 2H), 4.56 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H)

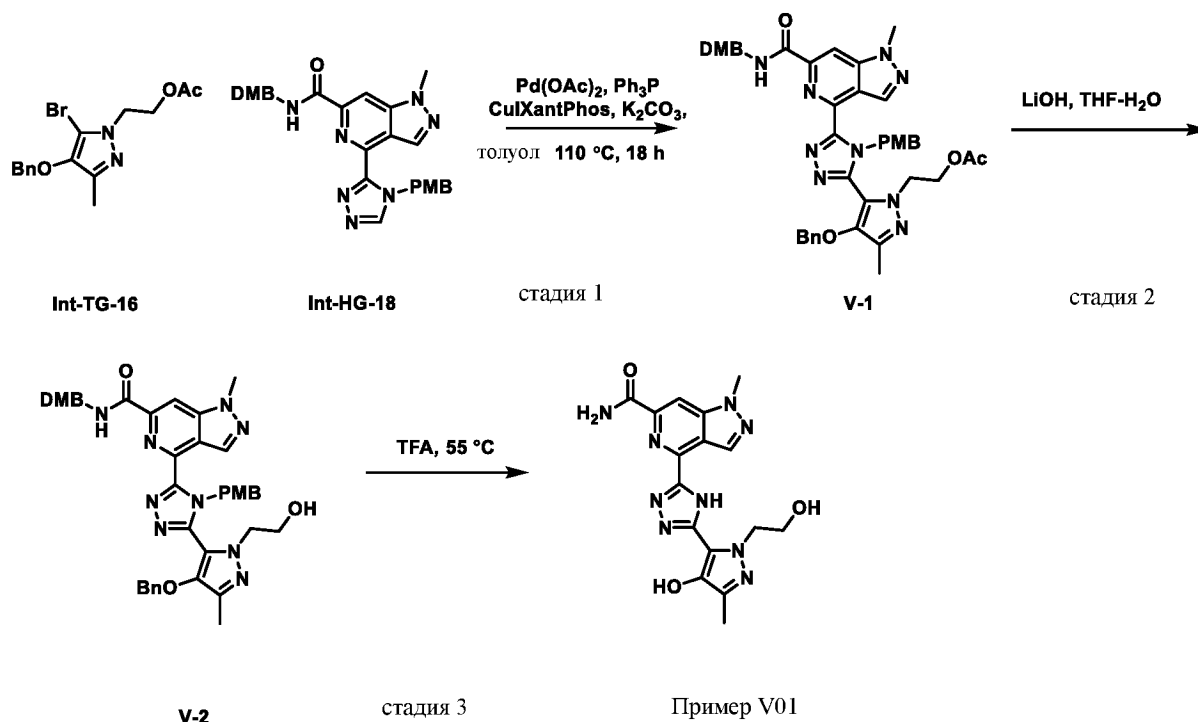
Примеры U02, U03 и U04 синтезировали согласно способам, используемым для синтеза 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Пример U01**) (Схема U'), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Пример №	Промежуточное соединения	Структура/Название	Аналитические данные
U02	на стадии 1 использовали Int-HG-21 и Int-TG-25	 4-[5-(аминометил)-2-(1-этил-4-гидрокси-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) $\delta = 8.75$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.61 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для C ₁₇ H ₁₈ N ₈ O ₃ 383,1 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).
U03	на стадии 1 использовали Int-HG-21 и Int-TG-29	 4-{5-(аминометил)-2-[4-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил}-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) $\delta = 9.13$ -8.91 (m, 3H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 4.78-4.64 (m, 2H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.13 (br s, 3H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H); m/z (ИЭР+) для C ₁₉ H ₂₂ N ₈ O ₄ 427,0

		пиразоло[4,3- <i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	(M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).
U04	на стадии 1 использовали Int-HG-21 и Int-TG-30	 4-{5-(аминометил)-2-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1,3-оксазол-4-ил}-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	m/z (ИЭР+) для C ₁₉ H ₂₂ N ₈ O ₃ 411,1 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример V01: Получение 4-{5-[4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой V.

Схема V



Стадия 1: Синтез 2-[4-(бензилокси)-5-{5-(6-[(3,5-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетата (V-1)

В сосуд загружали 2-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетат (Int-TG-16) (73 мг, 0,21 ммоль) и *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[(4-метоксифенил)-метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-18) (106 мг, 0,207 ммоль), Pd(OAc)₂ (4,64 мг, 0,0207 ммоль), Ph₃P (10,8 мг, 0,0413 ммоль), карбонат калия (85,7 мг, 0,620 ммоль) и йод[4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен]медь(I) (63,6 мг, 0,0827 ммоль) в толуоле (3 мл), проводили дегазацию при комнатной температуре в течение 5 мин, затем нагревали при 110 °C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через набивку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (диоксид кремния, 12 г, 0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-[4-(бензилокси)-5-{5-(6-[(3,5-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-4-[(4-метокси-фенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]этилацетата (V-1) (126 мг, 78%-ный выход) в виде белой пены ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.82 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8.48 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8.13 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7.23-7.15 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6.72-6.65 (m, *J* = 9,0 Гц, 2H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H),

6.36 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Гц, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.18-4.12 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). m/z (ИЭР⁺) для (C₄₂H₄₃N₉O₇) 786,5 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез 4-{5-[4-(бензилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(3,5-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (V-2)

В сосуд при комнатной температуре загружали 2-[4-(бензилокси)-5-{5-(6-{(3,5-диметоксифенил)метил}карбамоил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-4-[(4-метокси-фенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил]этилацетат (V-1) (132 мг, 0,168 ммоль), гидроксид лития (8,04 мг, 0,336 ммоль, 0,336 мл, 1,0 М), воду (3,03 мг, 0,168 ммоль) и THF (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем при комнатной температуре добавляли дополнительное количество 1М LiOH (0,1 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, неочищенный продукт обрабатывали метанолом и толуолом х 3 для удаления следового количества воды, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{5-[4-(бензилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(3,5-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (V-2) (105 мг), в виде неочищенного продукта, которое использовали без очистки. m/z (ИЭР⁺) для (C₄₀H₄₁N₉O₆) 744,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

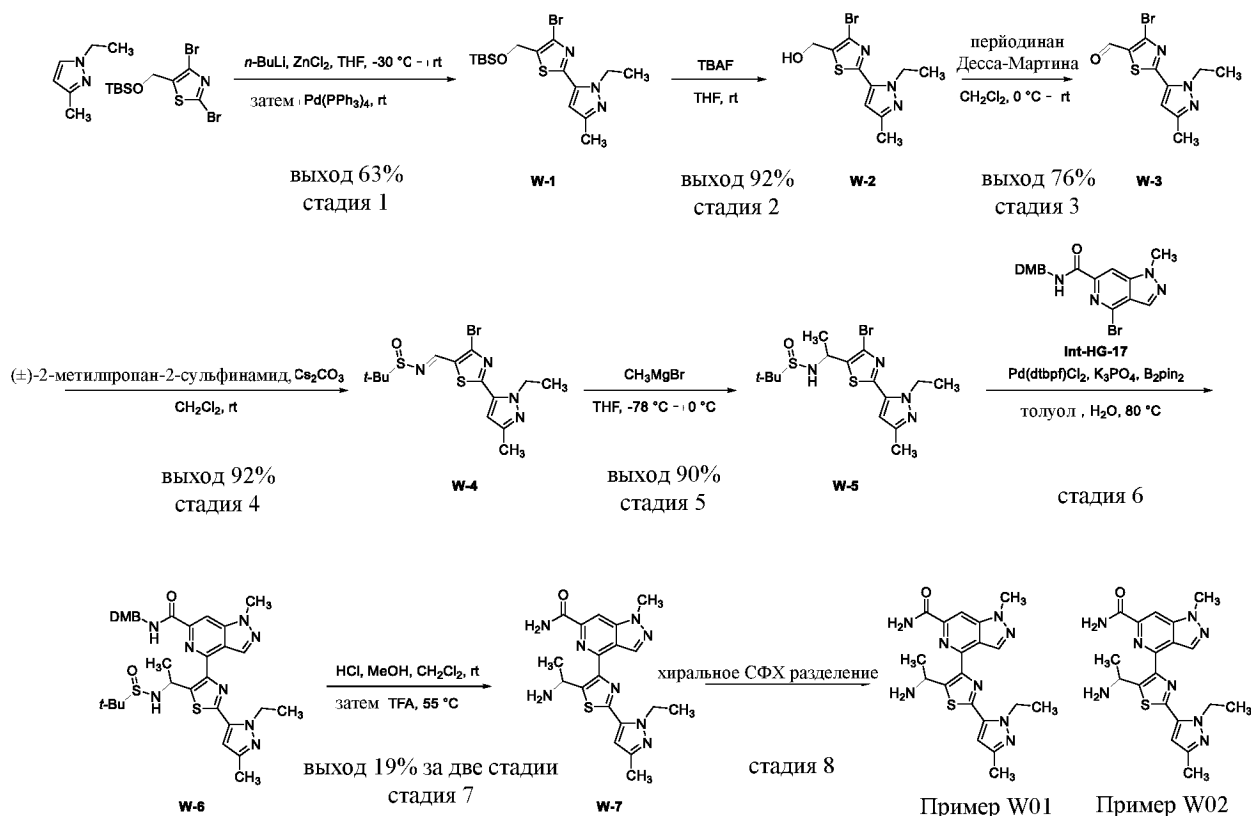
Стадия 3: Синтез 4-{5-[4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Пример V01)

В сосуд загружали 4-{5-[4-(бензилокси)-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(3,5-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (V-2) (100 мг, 0,134 ммоль) в TFA (1,5 мл), перемешивали при 55°C в течение ночи. Избыток TFA удаляли в вакууме, неочищенную реакционную смесь обрабатывали метанолом х 3 и толуолом х 3 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил}этил-трифторацетата, который затем обрабатывали

карбонатом калия (37,2 мг, 0,269 ммоль) в метаноле (1 мл) с несколькими каплями дихлорметана для увеличения растворимости при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{5-[4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Пример W01**) (32 мг, 68%-ный выход), в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР⁺) для (C₁₆H₁₇N₉O₃) 384,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример W01: Получение 4-[5-(1-аминоэтил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой W.

Схема W



Стадия 1: Синтез 4-бром-5-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазола (W-1**).**

К раствору 1-этил-3-метил-1*H*-пиразола (776 мг, 7,04 ммоль) в THF (30 мл) при -30 °C по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 3,10 мл, 7,75 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем по каплям добавляли раствор ZnCl_2 (1,9 М в 2- MeTHF , 4,45 мл, 8,45 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной

температуры. Через 2 часа анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем добавляли раствор 2,4-дибром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазола (полученного за 3 стадии в соответствии с международной заявкой на патент РСТ/CA2010/000779, опубликованной 25 ноября 2010 года как WO 2010/132999 A1) (3,00 г, 7,75 ммоль) в THF (9 мл) с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (814 мг, 0,704 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и затем реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (10 мл). Слои разделяли и водную фазу три раза экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, 0-10% EtOAc/гептаны) с получением 4-бром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазола (**W-1**) (2,03 г, 63%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.42 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.58 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₆H₂₇BrN₃OSSi) 416,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез (4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метанола (W-2)

К раствору 4-бром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазола (**W-1**) (1,34 г, 3,22 ммоль) в THF (6,44 мл) добавляли TBAF (1,0 М в THF, 6,44 мл, 6,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ методом ТСХ (4:1 гептаны:EtOAc) показал израсходование исходного материала. Затем смесь разбавляли H₂O и три раза экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 40-80% EtOAc/гептаны) с получением (4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метанола (**W-2**) (896 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.42 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₀H₁₃BrN₃OS) 302,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-карбальдегида (W-3)

К раствору (4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метанола (**W-2**) (896 мг, 2,96 ммоль) в CH₂Cl₂ (14,8 мл) при 0°C добавляли перйодинан Десса-Мартина (1,92 г, 4,45 ммоль). Затем смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь гасили H₂O и три раза экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 10-60% EtOAc/гептаны) с получением 4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-карбальдегида (**W-3**) (678 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₀H₁₁BrN₃OS) 300,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез (*E*)-*N*-((4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (W-4**)**

Смесь 4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-карбальдегида (**W-3**) (678 мг, 2,26 ммоль), Cs₂CO₃ (1,47 г, 4,51 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (547 мг, 4,51 ммоль) и CH₂Cl₂ (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем смесь фильтровали через набивку из целита с EtOAc и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 10-40% EtOAc/гептаны) с получением (*E*)-*N*-((4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**W-4**) (836 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.64 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1.27 (s, 9H); *m/z* (ИЭР+) для (C₁₄H₂₀BrN₄OS₂) 403,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез *N*-(1-(4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (W-5**)**

К раствору (*E*)-*N*-((4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**W-4**) (835 мг, 2,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (21 мл) при -78°C добавляли раствор метилмагнийбромида (1,4 М в смеси THF:толуол (1:3), 4,44 мл, 6,21 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут реакцию смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем реакцию смесь гасили H₂O и три раза

экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO_2 , 50-100% EtOAc/гептаны) с получением *N*-(1-(4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**W-5**) (785 мг, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.38 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.57 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3.47 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1.44 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1.23 (s, 9H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{OS}_2$) 419,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез 4-(5-(1-((*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-4-ил)-*N*-(3,4-диметилбензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (W-6**)**

Смесь *N*-(1-(4-бром-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**W-5**) (785 мг, 1,87 ммоль), 4-бром-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Int-HG-17**) (758 мг, 1,87 ммоль), K_3PO_4 (1,19 г, 5,61 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (951 мг, 3,74 ммоль), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (122 мг, 0,187 ммоль), H_2O (3,70 мл, через которую барботировали N_2) и толуола (18,7 мл) перемешивали при 80°C в течение 17 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через набивку из целита с EtOAc и добавляли в делительную воронку. Затем смесь разбавляли H_2O , три раза экстрагировали EtOAc и объединенный органический экстракт сушили над MgSO_4 . Затем раствор фильтровали, концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , EtOAc) с получением смеси 4-(5-(1-((*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-4-ил)-*N*-(3,4-диметилбензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**W-6**) с прочими неизвестными примесями (597 мг). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$) 665,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 7: Синтез трифторацетата 1-(4-(6-карбамоил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)этан-1-аминия (W-7**)**

К раствору 4-(5-(1-((*трет*-бутилсульфинил)амино)этил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-4-ил)-*N*-(3,4-диметилбензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-

6-карбоксамида (**W-6**) (597 мг, 0,898 ммоль) в MeOH (4,59 мл) и CH₂Cl₂ (4,59 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 2,29 мл, 9,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут анализ методом ЖХ-МС указал на протекание реакции, реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в TFA (7,00 мл, 91,7 ммоль) и нагревали при 55°C в течение 70 минут. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в EtOAc и перемешивали в течение 16 часов. Твердое вещество отфильтровывали под N₂ с получением трифторацетата 1-(4-(6-карбамоил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)этан-1-аминия (**W-7**) (228 мг, 19% за две стадии) в виде розового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.65 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1.42 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₉H₂₃N₈OS) 411,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

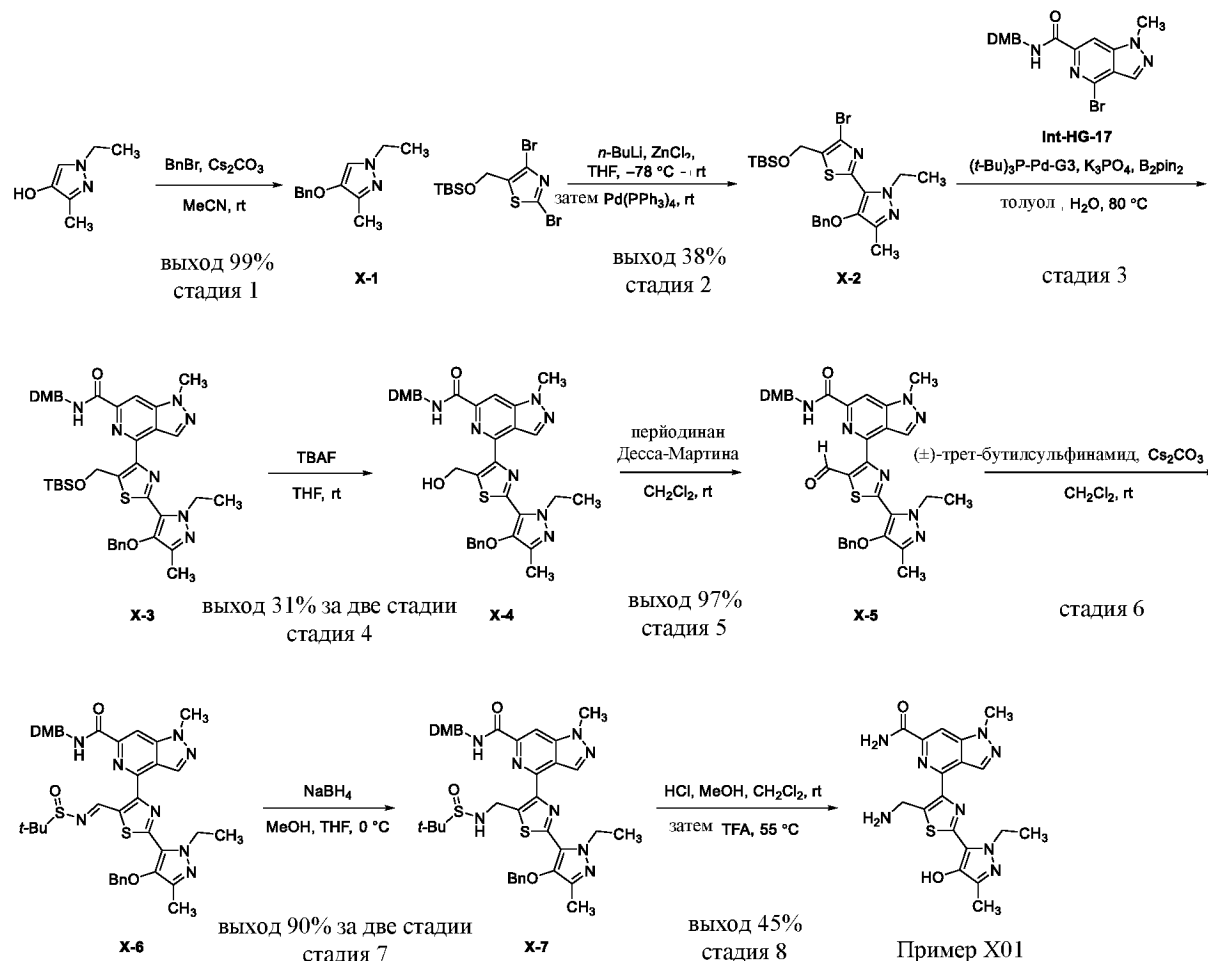
Стадия 8: Очистка (*R*)-4-(5-(1-аминоэтил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида и (*S*)-4-(5-(1-аминоэтил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Примеры W01 и W02)

Трифторацетат 1-(4-(6-карбамоил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)этан-1-аминия (**W-7**) очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Chiral Tech OX-H (250x30,0 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали смесью 20-70% метанол (2% аммиак) : CO₂ при скорости потока 80 мл/мин с получением энантиомеров (*R*)-4-(5-(1-аминоэтил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида и (*S*)-4-(5-(1-аминоэтил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида в виде коричневых твердых веществ (**Пример W01**, 39 мг, 11% и **Пример W02**, 48 мг, 13% - энантиомеры не определяли). **W01**-ЖХ-МС [M+H] = 411,4 (экспериментально определенное значение); **W02**-ЖХ-МС [M+H] = 411,3 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.62 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8.35 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7.97 (br d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7.81 (br d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.38-5.17 (m, 1H), 4.65 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1.41 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Пример X01: Получение формиата (4-(6-карбамоил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-

ил)тиазол-5-ил)метанамина в соответствии со Схемой X.

Схема X



Стадия 1: Синтез 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразола (X-1)

Смесь 1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ола (15,0 г, 119 ммоль), бензилбромид (30,5 г, 178 ммоль), Cs₂CO₃ (46,5 г, 143 ммоль) и MeCN (1,19 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли H₂O и смесь три раза экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (набивка SiO₂, CH₂Cl₂ [1,5 л], затем EtOAc [3,0 л], 500 мл фракции) с получением 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразола (X-1) (25,4 г, 99%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.44-7.30 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7,2 Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для (C₁₃H₁₇N₂O) 217,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез 2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-

бром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазола (X-2)

К раствору 4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразола (X-1) (1,03 г, 4,76 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 1,90 мл, 4,76 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем по каплям добавляли раствор ZnCl₂ (1,9 М в 2-МеTHF, 3,01 мл, 5,71 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1,5 часа добавляли раствор 2,4-дибром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазола (полученного за 3 стадии в соответствии с WO 2010132999 A1) (2,03 г, 5,24 ммоль) в THF (3,8 мл) с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (550 мг, 0,476 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl, слои разделяли и водную фазу три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-20% EtOAc/гептаны) с получением 2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-бром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазола (X-2) (951 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.36-7.22 (m, 5H), 4.84 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.50 (q, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); *m/z* (ИЭР+) для (C₂₃H₃₃BrN₃O₂SSi) 522,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (X-3)

Смесь 2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-4-бром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазола (X-2) (944 мг, 1,81 ммоль), 4-бром-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-17) (732 мг, 1,81 ммоль), K₃PO₄ (1,15 г, 5,42 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (917 мг, 3,61 ммоль), (*трет*-Bu)₃P-Pd-G3 (103 мг, 0,181 ммоль), H₂O (3,62 мл, через которую барботировали N₂) и толуола (18,1 мл, через который барботировали N₂) перемешивали при 80°C в течение 23 часов. Анализ методом ТСХ (4:1 гептаны:EtOAc) показал израсходование исходного материала. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через набивку из целита с EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 60-80% EtOAc:гептаны) с получением

смеси желаемого продукта, представляющего собой 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**X-3**) (825 мг), и побочного продукта, представляющего собой *N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (1:1,4 путем анализа методом ¹H ЯМР). Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР+) для (C₄₀H₅₀N₇O₅SSi) 768,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 4: Синтез 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (X-4**)**

К раствору 1:1,4 смеси 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-3**) и побочного продукта *N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (825 мг) в THF (2,15 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 3,22 мл, 3,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа алкивоту анализировали посредством ¹H ЯМР в CDCl₃ и анализ показал израсходование исходного материала. Затем реакционную смесь разбавляли в CH₂Cl₂ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 40-100% EtOAc/гептаны) с получением 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-4**) (363 мг, 31% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 6H), 6.50-6.41 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.74 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.50 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); *m/z* (ИЭР+) для (C₃₄H₃₆N₇O₅S) 654,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формилтиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (X-5**)**

К раствору 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-4**) (313 мг, 0,479 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,39 мл) при 0°C добавляли перйодинан Десса-Мартина (305 мг, 0,718 ммоль). Затем смесь нагревали до

комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 50-100% EtOAc/гептаны) с получением 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формилтиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-5**) (302 мг, 84% для двух объединенных партий) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.50-7.25 (m, 6H), 6.52 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6.45 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 4.66 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$) 652,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез (E)-4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (X-6**)**

Смесь 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формилтиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-5**) (302 мг, 0,463 ммоль), Cs_2CO_3 (302 мг, 0,927 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (168 мг, 1,39 ммоль) и CH_2Cl_2 (2,32 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем смесь фильтровали через набивку из целита с EtOAc и концентрировали в вакууме с получением (E)-4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-6**) (558 мг) в виде желтого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ИЭР+) для ($\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_2$) 755,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 7: Синтез 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((трет-бутилсульфинил)амино)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (X-7**)**

К раствору (E)-4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-6**) (208 мг, 0,276 ммоль) в метаноле (1,38 мл) и THF (1,38 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (31,3 мг, 0,827 ммоль). Через 3 часа анализ

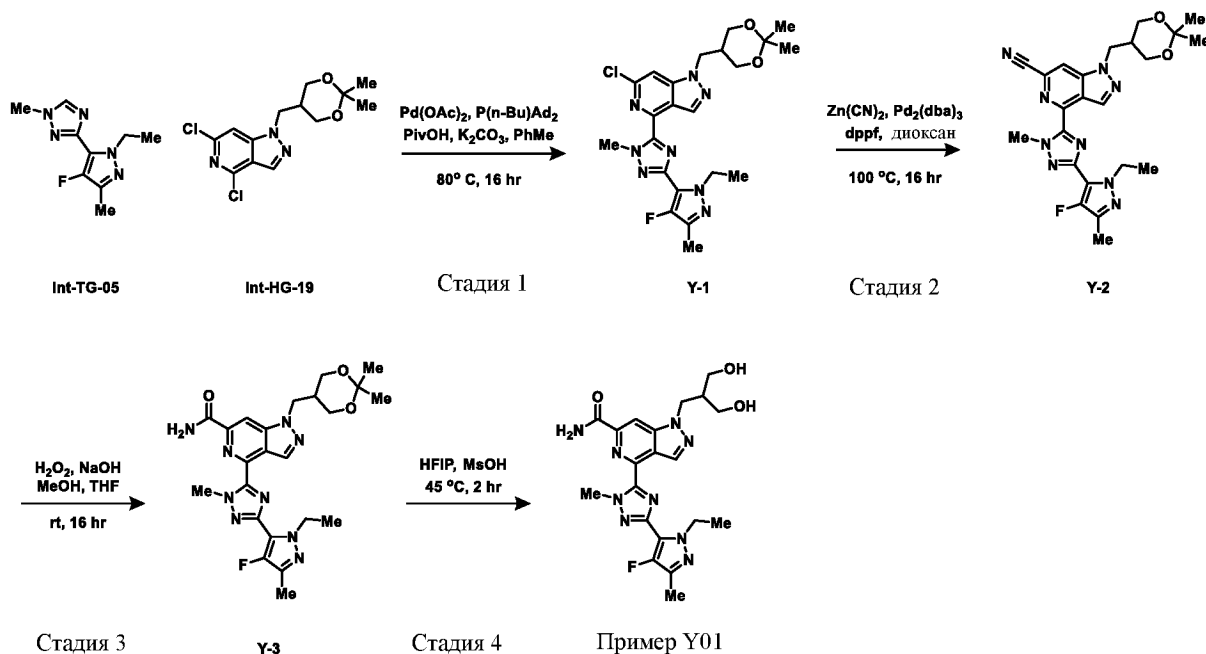
методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl и три раза экстрагировали EtOAc . Затем объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (24 г SiO_2 , 50-100% EtOAc /гептаны) с получением 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((*трет*-бутилсульфинил)амино)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-7**) (193 мг, 92%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.44 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.49-7.25 (m, 6H), 6.48-6.42 (m, 2H), 5.05-4.95 (m, 4H), 4.74 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 4.68 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4.21 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.49 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.13 (s, 9H); m/z (ИЭР $^+$) для ($\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_2$) 757,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (экспериментально определенное значение).

Стадия 8: Синтез формиата (4-(6-карбамоил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метанаминия (Пример X01)

К раствору 4-(2-(4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(((*трет*-бутилсульфинил)амино)метил)тиазол-4-ил)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**X-7**) (315 мг, 0,416 ммоль) в MeOH (2,08 мл) и CH_2Cl_2 (2,08 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 1,04 мл, 4,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 45 минут реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в TFA (3,20 мл, 41,6 ммоль) и нагревали при 55°C в течение 27 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в EtOAc в течение 16 часов. Затем твердое вещество фильтровали под N_2 . Твердое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке Princeton STX C18 (250x21,2 мм, размер частиц 5 мкм), которую элюировали 5-100% ацетонитрил: H_2O (1% муравьиная кислота) при скорости потока 27 мл/мин с получением формиата (4-(6-карбамоил-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)метанаминия (**Пример X01**) (86 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.68 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); m/z (ИЭР $^+$) для ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$) 413,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ observed.

Пример Y01: Получение 4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксиамида в соответствии со Схемой Y.

Схема Y



Стадия 1: Синтез 6-хлор-1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Y-1)

К раствору 3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазола (**Int-TG-05**) (430 мг 2,06 ммоль, 1 экв.) и 4,6-дихлор-1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (**Int-HG-19**) (650 мг 2,06 ммоль, 1 экв.) в безводном толуоле (10 мл, 0,2 М) добавляли K_2CO_3 (852 мг, 6,17 ммоль, 3 экв.), PivOH (126 мг, 1,23 ммоль, 0,6 экв.), $\text{P}(\text{n-Bu})\text{Ad}_2$ (295 мг, 0,822 ммоль, 0,4 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (92,3 мг, 0,411 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C под N_2 в течение 60 ч. После этого анализ методом ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 1:2) показал, что исходный материал израсходовался и были обнаружены 2 новых пятна, при этом менее полярное из двух оказывается желаемым продуктом. Коричневую смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный черный остаток очищали посредством препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 1:2) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 6-хлор-1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-

с]пиридин (**Y-1**) (200 мг, 19,9%), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.88 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 4.66 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4.61 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.09 (q, 2H, $J = 7,1$ Гц), 3.53 (dd, $J = 12,6, 2,5$ Гц, 2H), 2.31 (d, $J = 0,7$ Гц, 3H), 2.25 (dq, $J = 6,6, 3,3$ Гц, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез 1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрила (Y-2**)**

К желтому раствору 6-хлор-1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (**Y-1**) (70 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (5,0 мл, 0,03 М) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (87,4 мг, 0,744 ммоль, 5 экв.), dppf (139 мг, 0,251 ммоль, 1,7 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50,1 мг, 0,055 ммоль, 0,4 экв.) при комнатной температуре. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при 100°C под N_2 в течение 16 ч. После этого анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал почти полностью израсходовался и присутствовал желаемый продукт. Затем светло-коричневый раствор разбавляли 20 мл воды, потом трижды экстрагировали 50 мл EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное желтое масло очищали посредством препаративной ТСХ (15:1 DCM/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрил (**Y-2**) (45 мг, 92%), в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез 1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Y-3**)**

К желтому раствору 1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрила (**Y-2**) (90 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (2 мл) и THF (1 мл, 0,04 М в субстрате суммарно) добавляли H_2O_2 (136 мг, 1,20 ммоль, 10 экв.) и NaOH (24,0 мг, 0,6 ммоль, 5 экв.) и полученную желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходовался; дополнительно, был обнаружен желаемый продукт. Анализ

методом ТСХ (DCM:MeOH, 10:1) также показал, что исходный материал израсходовался и были зафиксированы 2 новых пятна, одно более полярное, чем исходный материал, и одно менее полярное. Затем белую суспензию гасили насыщенным водн. Na₂SO₃ (2 мл) и четыре раза экстрагировали 20 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали в вакууме с получением желаемого неочищенного 1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Y-3**) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: Синтез 4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Пример Y01)

К раствору ацетата 1-[(2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил]-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Y-3**) (60 мг, 0,12 ммоль) в HFIP (1 мл, 0,12 М) добавляли MsOH (58 мг, 0,6 ммоль, 5 экв.). Смесь нагревали при 45°C в течение 2 часов. После этого анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала вместе с образованием продукта, поэтому смесь концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта, представляющего собой 4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Пример Y01**) (9,7 мг, 18%), в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8.48 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 47,6 Гц, 2H), 4.69 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 4.58 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4.53 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4.47 (s, 3H), 3.38 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример Z01: Получение 4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой Z.

Схема Z

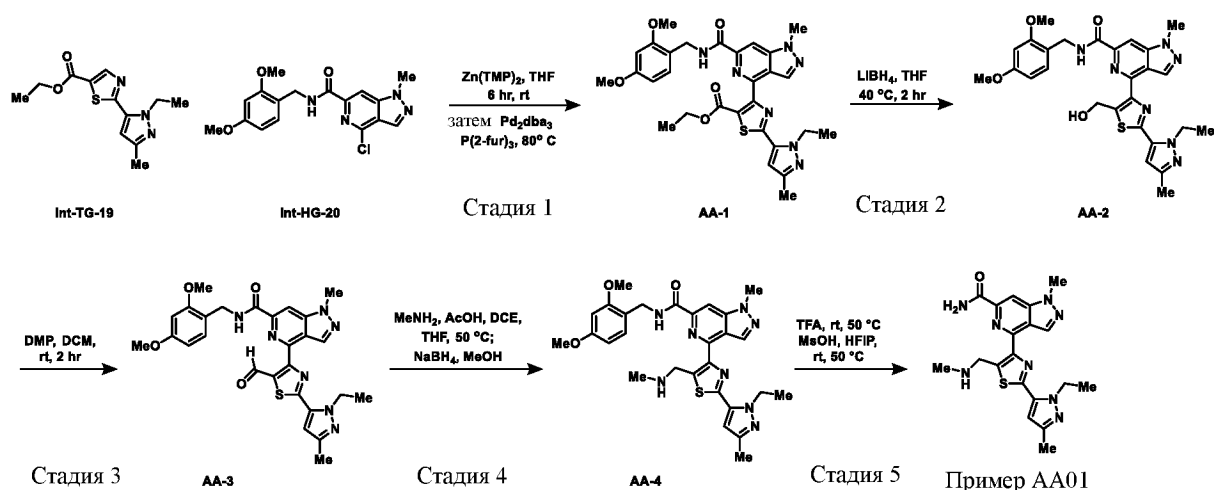
К раствору 3-[1-(3-{[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4Н-1,2,4-триазола (**Int-TG-17**) (275,0 мг, 0,623 ммоль) и 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Int-HG-17**) (303 мг, 0,747 ммоль) в безводном толуоле (4,0 мл) добавляли K₂CO₃ (258 мг, 1,87 ммоль), PivOH (38,2 мг, 0,374 ммоль), P(*n*-Bu)Ad₂ (89,3 мг, 0,249 ммоль) и Pd(OAc)₂ (28,0 мг, 0,125 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C под N₂ в течение 16 ч. Перемешивание продолжали при 80°C в течение дополнительных 48 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал все еще не израсходовался; однако, был обнаружен желаемый продукт. Эту реакционную смесь объединяли с другой партией, полученной в таком же масштабе в аналогичных условиях, и их далее подвергали совместной обработке. Объединенные реакционные смеси гасили H₂O (50 мл), получая светло-желтый раствор. Раствор переносили в делительную воронку и экстрагировали EtOAc (50 мл*3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом, получая светло-желтое твердое вещество. Неочищенное твердое вещество дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии (EtOAc в петролейном эфире от 0 до 80% на 40 г силикагеля) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{5-[1-(3-{[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Z-1**) (250 мг, 52%), в виде светло-желтого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₄₀H₅₂N₉O₅Si) 766,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез 4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Пример

Z01)

К желтому раствору 4-{5-[1-(3-{[*mpem*-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Z-1**) (250 мг, 0,326 ммоль) в HFIP (4,0 мл) добавляли MeSO₃H (314 мг, 3,26 ммоль). После добавления полученный светло-красный реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением красного масла, которое очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150*25 мм*5 мкм, вода (0,05% гидроксида аммиака, об./об.)-MeCN (11%-35% градиент), 25 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, собирали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Пример Z01**) (86,4 мг, 69%), в виде белого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₇H₂₀N₉O₂) 382,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 15.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.70 (br t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4.58 (br t, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H).

Пример AA01: Получение 4-{2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-[(метиламино)метил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой AA.

Схема AA

Стадия 1: Синтез этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (AA-1)

В высушенную 25-мл колбу сначала загружали раствор этил-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (**Int-TG-19**) (250 мг, 0,942 ммоль) в THF (0,94 мл, 0,1 М), и к нему добавляли $\text{Zn}(\text{TMP})_2$ (0,35 М в THF, 3,23 мл, 1,13 ммоль, 1,2 экв.), получая красный раствор. Через 6 ч при комнатной температуре добавляли 4-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Int-HG-20**) (340 мг, 0,942 ммоль, 1 экв.), а затем $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг, 0,05 ммоль, 0,05 экв.) и $\text{P}(\text{2-fur})_3$ (22 мг, 0,094 ммоль, 0,1 экв.). Раствор нагревали до 70°C, через 20 мин анализ методом ЖХ-МС показал, что присутствовал только исходный материал. Между тем, эту реакционную смесь затем нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение ночи. Через 18 ч анализ методом ЖХ-МС показал, что образовался новый пик с массой желаемого продукта и большая часть растворителя испарилась, при этом остался смолоподобный остаток. Этот остаток растворяли в EtOAc и перемешивали с насыщ. водным NH_4Cl до тех пор, пока не растворились все твердые частицы. Затем двухфазную смесь переносили в делительную воронку и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1 порцией рассола, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , 95% EtOAc/гептан) привела к получению указанного в заголовке соединения, представляющего собой этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (**AA-1**) (120 мг, 0,204 ммоль, 22%), в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.47 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8.42 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6.43 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Гц, 1H), 4.68 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4.64 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.00 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1.03 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (AA-2**)**

В 2-драхмовый сосуд, содержащий этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (**AA-1**) (100 мг, 0,17 ммоль) в THF (0,85 мл, 0,2 М), добавляли LiBH_4 (7,4 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.). Полученную белую суспензию нагревали до 40°C, что привело к образованию темного гомогенного

раствора. Через 2 ч анализ методом ЖХ-МС показал исчезновение исходного материала и новый пик с массой желаемого продукта. Реакционную смесь извлекали из нагревательного устройства и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили MeOH (1 мл). Потом реакционная смесь стала светло-желтой, затем оранжевой с последующим образованием осадка. После перемешивания в течение 4 ч белое твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**AA-2**) (60 мг, 0,11 ммоль, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8.68 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8.32 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7.19 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 6.28 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5.28 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4.67 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4.52 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формил-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (AA-3**)**

В 2-драхмовый сосуд, содержащий *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**AA-2**) (30 мг, 0,055 ммоль), добавляли DCM (0,274 мл, 0,2 М), а затем перйодинан Десса-Мартина (47 мг, 0,11 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал полную конверсию с образованием нового пика с массой желаемого продукта. Затем реакционную смесь разбавляли DCM и переносили в делительную воронку. Органическую фазу промывали 1 порцией насыщ. водного NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формил-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**AA-3**), в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-[(метиламино)метил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (AA-4**)**

В 2-драхмовый сосуд, содержащий *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-формил-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**АА-3**) (30 мг, 0,055 ммоль), растворенный в DCE (0,275 мл, 0,2 М), добавляли MeNH₂ (17 мг, 0,55 ммоль, 10 экв.) и AcOH (9,91 мг, 0,165 ммоль, 3 экв.) в виде объединенного раствора в THF (0,275 мл). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 20 мин, в результате чего образовался белый осадок. В сосуд загружали 300 мкл DCE, нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал образование нового пика с массой желаемого имина. На этой стадии реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток суспендировали в MeOH (0,275 мл, 0,2 М). К раствору добавляли NaBH₄ (3,12 мг, 0,0825 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Затем раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-[(метиламино)метил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**АА-4**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

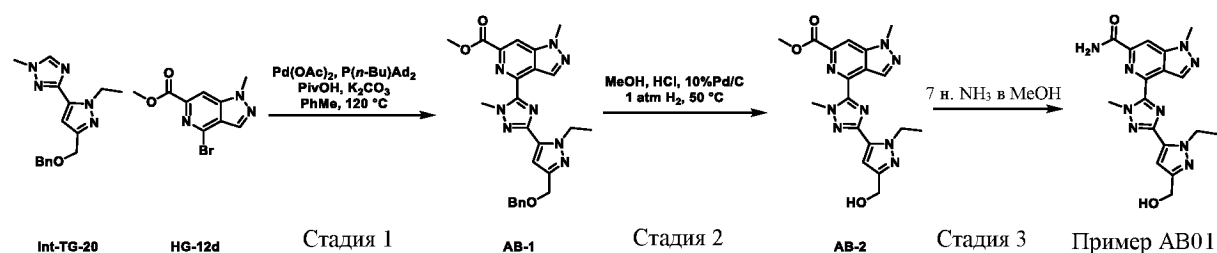
Стадия 5: Синтез 4-{2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-[(метиламино)метил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксида (Пример АА01)

В 2-драхмовый сосуд, содержащий *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-[(метиламино)метил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**АА-4**), добавляли TFA (0,55 мл, 0,1 М), что привело к образованию светло-желтого гомогенного раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, по окончании которых анализ методом ЖХ-МС не выявил пики с массой желаемого продукта. Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Анализ методом ЖХ-МС не показал пики с массой желаемого продукта, и осталось значительное количество исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в HFIP (200 мкл) и добавляли MsOH (20 мкл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование нового пика с массой желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке

соединения, представляющего собой 4-{2-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-[(метиламино)метил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Пример АА01**) (4,4 мг, 19%). ЖХ-МС [M+H] = 411,4 (экспериментально определенное значение).

Пример АВ01: Получение 4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой АВ.

Схема АВ



Стадия 1: Синтез метил-4-(3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (АВ-1)

Закупоренный сосуд, содержащий 3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол (**Int-TG-20**) (55 мг, 0,19 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**HG-12d**) (50 мг, 0,19 ммоль), Pd(OAc)₂ (4,2 мг, 0,019 ммоль), ди(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин (13 мг, 0,037 ммоль), пивалевую кислоту (5,7 мг, 0,056 ммоль) и карбонат калия (77 мг, 0,56 ммоль), дегазировали путем продувки N₂. Добавляли толуол (1,9 мл) и через смесь барботировали N₂. Реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**АВ-1**) (60 мг, 66%). ЖХ-МС [M+H] = 487 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8.83 (d, *J* = 0,98 Гц, 1 H), 8.61 (d, *J* = 0,86 Гц, 1 H), 7.37 (d, *J* = 4,52 Гц, 4 H), 7.26-7.33 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 4.69 (q, *J* = 7,17 Гц, 2 H), 4.56-4.58 (m, 5 H), 4.53 (s, 2 H), 4.25 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 1.45 (t, *J* = 7,15 Гц, 3 H).

Стадия 2: Синтез метил-4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-ил]-1-

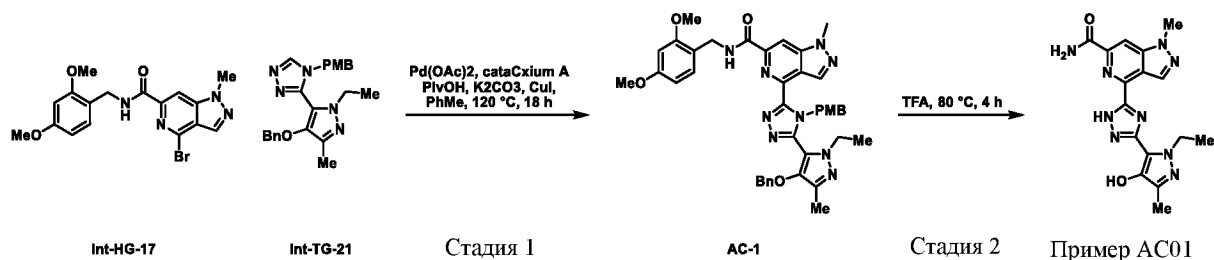
метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (AB-2)

К раствору метил-4-(3-{3-[(бензилокси)метил]-1-этил-1*H*-пиразол-5-ил}-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (**AB-1**) (60 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (3 мл) и HCl (4 н. в диоксане, 300 мкл, 1,2 ммоль) добавляли 10% Pd/C (15 мг). Колбу вакуумировали и наполняли газообразным N₂ (3х), затем газообразным H₂ (3х). Реакционную смесь нагревали при 50°C под газообразным H₂ (1 атм.) и перемешивали в течение ночи. Раствор фильтровали через стекловолоконный фильтр. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**AB-2**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H] = 397 (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез метил-4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (Пример AB01)

В сосуд, содержащий метил-4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**AB-2**) (24 мг, 0,06 ммоль), добавляли 7 н. NH₃ в метаноле (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 0,5 ч. Сосуд извлекали из нагревательного устройства и оставляли охлаждаться постепенно до к.т. Раствор концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в MeOH и твердые частицы собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (**Пример AB01**) (10 мг, 43%), в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 382 (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8.75 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.91 (br s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 5.07 (t, *J* = 5,87 Гц, 1 H), 4.66 (q, *J* = 7,09 Гц, 2 H), 4.43-4.52 (m, 5 H), 4.23 (s, 3 H), 1.44 (t, *J* = 7,09 Гц, 3 H).

Пример AC01: Получение 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой AC.



Стадия 1: Синтез 4-{5-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пирин-6-карбоксамида (AC-1)

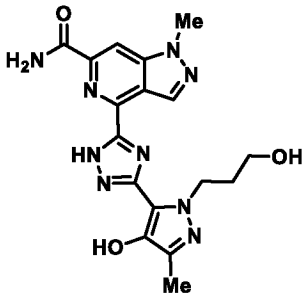
В колбу для работы под давлением загружали 3-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол (**Int-TG-21**) (4,80 г, 11,90 ммоль), 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пирин-6-карбоксамида (**Int-HG-17**) (5,79 г, 14,3 ммоль), K_2CO_3 (4,93 г, 35,7 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (801 мг, 3,57 ммоль), *cataCXium A* (2,56 г, 7,14 ммоль), CuI (906 мг, 4,76 ммоль), $PivOH$ (729 мг, 7,14 ммоль) и толуол (80 мл). Полученную темно-красную смесь дегазировали N_2 5 раз и нагревали до 120°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование нового пика с массой желаемого продукта. Полученную желтую суспензию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток суспендировали $EtOAc$ (50 мл) в течение 30 минут и твердые частицы отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (120 г SiO_2 , от 15% $EtOAc$ /петролейный эфир до 100% $EtOAc$) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{5-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пирин-6-карбоксамида (**AC-1**) (4,47 г, 51%), в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9.04 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (br t, J = 5,9 Гц, 1H), 7.19-7.12 (m, 5H), 7.09 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6.53-6.45 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 6.40-6.33 (m, 1H), 6.30 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.50 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.92 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пирин-6-карбоксамида (Пример

АС01)

Раствор 4-{5-[4-(бензилокси)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-4-[(4-метоксифенил)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**АС-1**) (4,51 г, 6,197 ммоль) в TFA (84 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала и образование нового пика с массой желаемого продукта. Фиолетовый раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток суспендировали в EtOAc (100 мл) в течение 1,5 ч и фильтровали. Твердые частицы промывали EtOAc (20 млх5). Осадок на фильтре собирали и суспендировали MeOH (50 мл) в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали и твердые частицы собирали с последующей сушкой под глубоким вакуумом с получением белого твердого вещества (1,72 г). Анализ методом ЯМР показал, что примеси все еще присутствовали. Белое твердое вещество суспендировали в DCM/MeOH (1:5, 50 мл) в течение 0,5 ч и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили под глубоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Пример АС01**) (1,59 г), в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР⁺) для (C₁₆H₁₈N₉O₂) 368,0 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 15.35 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 4.46 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

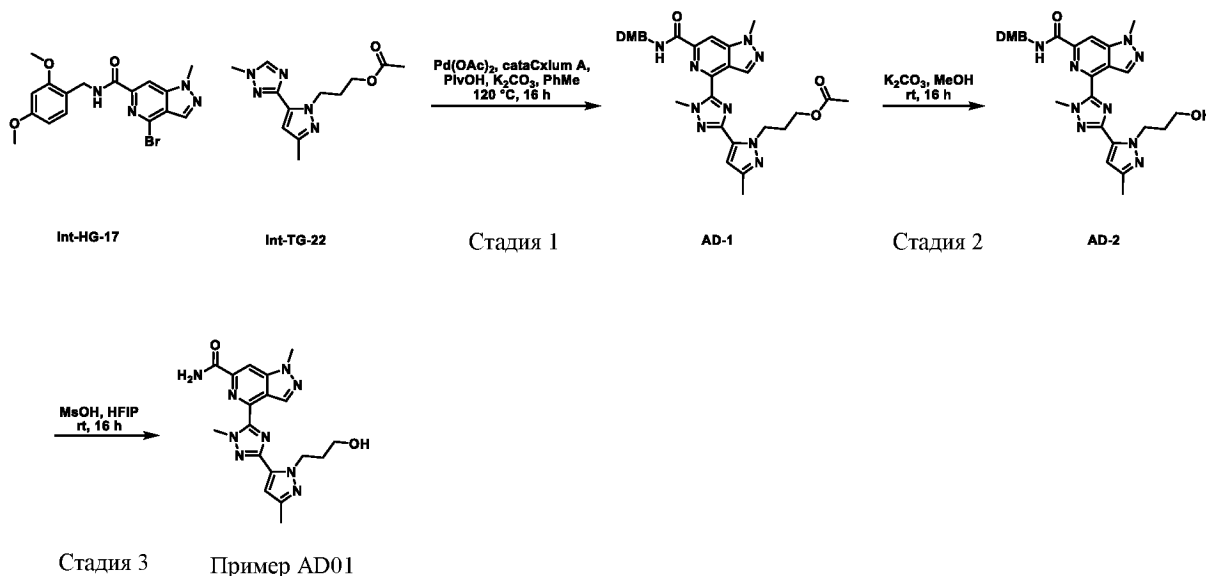
Пример АС02 синтезировали в соответствии со способами, используемым для синтеза 4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (**Пример АС01**) (Схема АС-1), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Пример №	Промежуточное соединение	Структура/Название	Аналитические данные
АС02	на стадии 1 использовали Int-HG-17 и Int-TG-26		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.83 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.20 (m, 1H), 4.46 (br t, J = 6,3 Гц, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.41 (br t, J = 5,8 Гц,

		4-{3-[4-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	2H), 2.13 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 2H); <i>m/z</i> (ИЭР+) для C ₁₇ H ₁₈ N ₈ O ₃ 398,2 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).
--	--	---	--

Пример AD01: Получение 4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид в соответствии со Схемой AD.

Схема AD



Стадия 1: Синтез 3-{5-[5-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил}пропил-ацетата (AD-1).

Через темно-красную суспензию 3-[3-метил-5-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]пропил-ацетата (Int-TG-22) (666 мг, 1,64 ммоль, 1,1 экв.), 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-17) (404,5 мг, 1,536 ммоль), K₂CO₃ (667 мг, 4,82 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (69,0 мг, 0,307 ммоль, 0,2 экв.), PivOH (62,8 мг, 0,615 ммоль, 0,3 экв.) и P(*n*-Bu)Ad₂ (165 мг, 0,461 ммоль, 0,4 экв.) в толуоле (10 мл, 0,15 М) барботировали N₂ в течение 2 мин и затем ее подвергали герметизации перед перемешиванием при 120 °C в течение 16 ч.

Реакционную смесь объединяли с другой партией неочищенного материала и твердые частицы отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали 10:1 DCM/MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (ISCO, силикагель: 20 г, MeOH, от 0% до 5% в этилацетате) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-{5-[5-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил}пропил-ацетат (**AD-1**) (538 мг, 55%), в виде желтого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₉H₃₄N₉O₅) 588,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (AD-2**).**

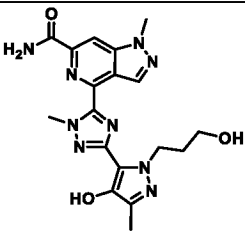
К раствору 3-{5-[5-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил}пропил-ацетата (**AD-1**) (538,7 мг, 0,92 ммоль) в MeOH (15 мл, 0,06 М) при комнатной температуре добавляли K₂CO₃ (380 мг, 2,75 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь подвергали нейтрализации с помощью 4,0 н. HCl в MeOH. Смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (ISCO, силикагель: 25 г, MeOH в DCM от 0% до 5%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**AD-2**) (397,7 мг, 79%), в виде желтого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₇H₃₂N₉O₄) 546,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 3: Синтез 4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Пример AD01).

К светло-желтому раствору *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AD-2**) (97,7 мг, 0,11 ммоль) в HFIP (1 мл, 0,1 М) добавляли MsOH (155 мг, 1,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подвергали нейтрализации с помощью водн. NH₄OH и смесь концентрировали в вакууме.

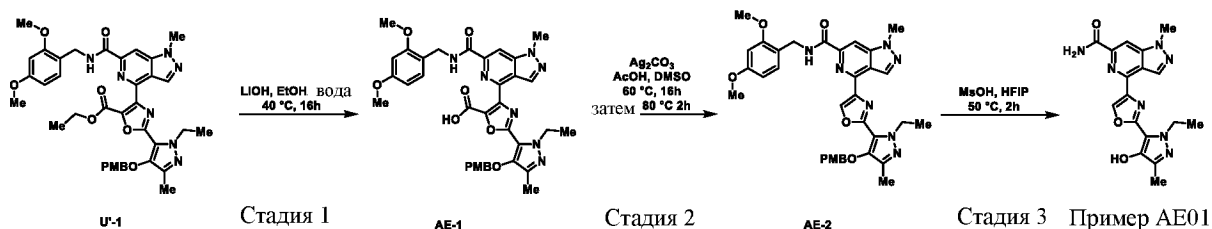
Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18, 150x25 мм x 5мкМ, 25 мл/мин, смесь 20%-43% MeCN/H₂O, содержащая 0,225% муравьиной кислоты, 5 инъекций) с получением указанного в заголовке соединения. Этот материал подвергали дополнительной очистке посредством СФХ с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Пример AD01**) (14 мг, 34%), в виде белого твердого вещества. *m/z* (ИЭР+) для (C₁₈H₂₂N₉O₂) 396,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.67 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4.56 (t, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (quin, *J* = 6,7 Гц, 2H).

Пример AD02 синтезировали в соответствии со способами, используемым для синтеза 4-{3-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Пример AD01**) (Схема AD), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Пример №	Промежуточное соединение	Структура/Название	Аналитические данные
AD02	на стадии 1 использовали Int-HG-17 и Int-TG-27	 4-{3-[4-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1-метил-1<i>H</i>-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.61 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H); <i>m/z</i> (ИЭР+) для C ₁₇ H ₁₈ N ₈ O ₃ 383,1 (M+H) ⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример АЕ01: Получение 4-[2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой АЕ.

Схема АЕ



Стадия 1: Синтез 4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-5-карбоновой кислоты (АЕ-1).

К желтой суспензии этил-4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-5-карбоксилата (U'-1) (190 мг, 0,268 ммоль) в EtOH (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (22,5 мг, 0,535 ммоль). Полученную светло-желтую суспензию нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 часов. Полученную светло-желтую суспензию концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в воде (10 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Водный слой подкисляли 12 н. HCl до достижения значения pH 5~6, что привело к образованию желтого осадка. Суспензию фильтровали, твердые частицы отделяли и затем сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-5-карбоновую кислоту (АЕ-1) (120 мг, 65%), в виде желтого твердого вещества. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₃₅H₃₅N₇O₈) 682,1 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 2: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (АЕ-2).

К желтой суспензии 4-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-5-карбоновой кислоты (АЕ-1) (115,3 мг, 0,1691 ммоль) в DMSO (1,00 мл) добавляли Ag₂CO₃ (5,2 мг, 0,019 ммоль) и AcOH (1,8 мг, 0,030 ммоль).

Полученную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходовался не полностью; однако, был обнаружен новый пик желаемого продукта. На этой стадии добавляли дополнительные аликвоты Ag₂CO₃ (22,3 мг, 0,0809 ммоль) и AcOH (7,6 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь извлекали из нагревательного устройства и оставляли охлаждаться до к.т. Раствор разбавляли DCM (5 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат переносили в делительную воронку и промывали насыщ. NaHCO₃ (5 мл) и водой (3x5 мл). Объединенные водные промывки обратно экстрагировали DCM (2x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**АЕ-2**) (85 мг), в виде желтого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₃₄H₃₅N₇O₆) 638,2 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

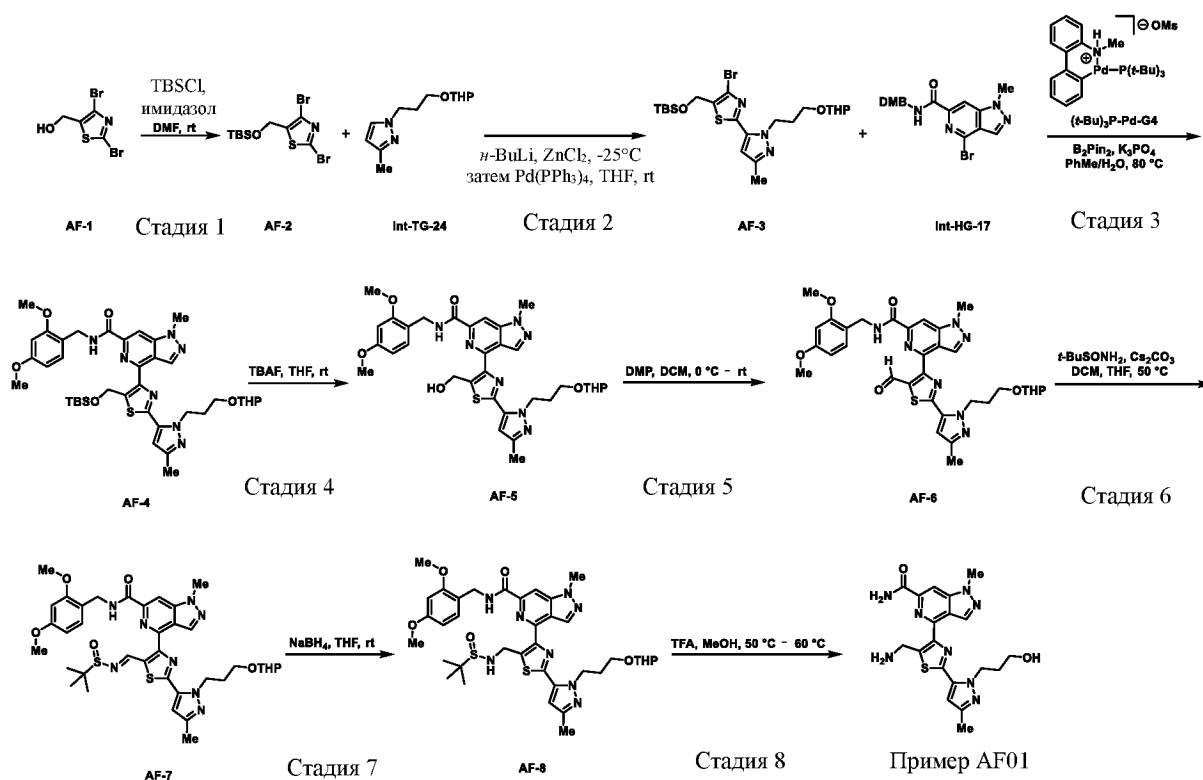
Стадия 3: Синтез 4-[2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Пример АЕ01).

К желтой суспензии *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-{1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил}-1,3-оксазол-4-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**АЕ-2**) (85 мг, 0,13 ммоль) в HFIP (1,50 мл) добавляли MsOH (128 мг, 1,33 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали при температуре в течение 2 часов. Образовался фиолетовый раствор и анализ методом ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходовался. Полученную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного остатка. Остаток растворяли в DCM (10 мл), подщелачивали NH₃/MeOH до достижения значения pH 7~8 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (12 г SiO₂, Combi-Flash, 0-5% MeOH/EtOAc) с получением продукта (39 мг), в котором все еще присутствовали второстепенные примеси. Затем материал подвергали очистке посредством препаративной ТСХ (DCM/MeOH 10:1) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[2-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (**Пример АЕ01**) (22 мг, 22% за 3 стадии), в виде белого

твердого вещества. m/z (ИЭР+) для $(C_{17}H_{17}N_7O_3)$ 368,3 $(M+H)^+$ (экспериментально определенное значение); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8.54 (br d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (br d, J = 2,3 Гц, 1H), 4.56 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример AF01: Получение 4-{5-(аминометил)-2-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксиамида в соответствии со Схемой AF-1.

Схема AF-1



Стадия 1: Синтез 2,4-дибром-5-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-1,3-тиазола (AF-2).

В круглодонную колбу добавляли (2,4-дибром-1,3-тиазол-5-ил)метанол (AF-1) (1,3 г, 4,8 ммоль), *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (1,1 г, 7,3 ммоль), имидазол (660 мг, 7,3 ммоль) и DMF (16 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. На этой стадии реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (40 г SiO₂, Isco, 0-10% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2,4-дибром-5-({*трет*-бутил(диметил)силил}окси)метил)-1,3-тиазол (AF-2) (1,7 г, 90%), в виде бледно-желтого масла. m/z (ИЭР+) для $(C_{10}H_{17}Br_2NOSSi)$ 230 $(M-2Br+H)^+$ (экспериментально определенное значение); 1H ЯМР

(400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 4.78 (s, 2 H), 0.88 (s, 9 H), 0.10 (s, 6 H).

Стадия 2: Синтез 4-бром-5-([*трет*-бутил(диметил)силил]окси)метил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазола (AF-3).

К охлажденному (от -25 до -30°C ацетон/достаточное количество сухого льда для контролирования температуры) раствору 3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразола (**Int-TG-24**) (100 мг, 0,45 ммоль) в THF (3,0 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,3 М в смеси гексанов, 210 мкл, 0,49 ммоль). Через 20 мин добавляли хлорид цинка (1,9 М в MeTHF, 280 мкл, 0,54 ммоль) и ледяную баню удаляли. Через 30 мин добавляли раствор 2,4-дибром-5-([*трет*-бутил(диметил)силил]окси)метил)-1,3-тиазола (**AF-2**) (190 мг, 0,49 ммоль) в THF (0,50 мл), а затем тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (52 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (12 г SiO₂, Isco, 0-15% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-бром-5-([*трет*-бутил(диметил)силил]окси)метил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол (**AF-3**) (69 мг, 29%). *m/z* (ИЭР⁺) для (C₂₂H₃₆BrN₃O₃SSi) 530 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 6.64 (s, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.48-4.61 (m, 2 H), 4.42-4.48 (m, 1 H), 3.49-3.67 (m, 2 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.00 (quin, *J*=6,60 Гц, 2 H), 1.62-1.73 (m, 1 H), 1.48-1.58 (m, 1 H), 1.34-1.47 (m, 4 H), 0.90 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H).

Стадия 3: Синтез 4-[5-([*трет*-бутил(диметил)силил]окси)метил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (AF-4).

В круглодонную колбу загружали 4-бром-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Int-HG-17**) (56 мг, 0,14 ммоль), B₂Pi_n₂ (67 мг, 0,27 ммоль), карбонат калия (84 мг, 0,40 ммоль) и (*трет*-Bu₃P)-Pd-G4 (6,8 мг, 0,013 ммоль) и осуществляли продувку азотом. В колбу добавляли 4-бром-5-([*трет*-бутил(диметил)силил]окси)метил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол (**AF-3**) (70 мг, 0,13 ммоль) в виде раствора в толуоле (1,3 мл), а затем воду (0,26 мл). Реакционную смесь подвергали барботированию азотом и нагревали при 80°C в течение ночи. Колбу извлекали из нагревательного устройства и

оставляли охлаждаться до к.т. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (4 г SiO₂, Isco, 0-50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-[5-({*трет*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**AF-4**) (28 мг, 27%). *m/z* (ИЭР+) для (C₃₉H₅₃N₇O₆SSi) 776 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8.72 (d, *J*=0,98 Гц, 1 H), 8.61 (t, *J*=6,24 Гц, 1 H), 8.34 (d, *J*=0,86 Гц, 1 H), 7.15 (d, *J*=8,44 Гц, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.59 (d, *J*=2,32 Гц, 1 H), 6.46 (dd, *J*=8,38, 2,38 Гц, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 4.77 (t, *J*=6,97 Гц, 2 H), 4.52 (d, *J*=6,24 Гц, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 3.84 (s, 4 H), 3.73 (s, 3 H), 3.54-3.60 (m, 2 H), 3.21-3.26 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.04-2.12 (m, 2 H), 1.29-1.44 (m, 4 H), 1.14-1.20 (m, 2 H), 0.88 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H).

Стадия 4: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[5-(гидроксиметил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (AF-5**).**

К раствору 4-[5-({*трет*-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-*N*-[(3,4-диметилфенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AF-4**) (50 мг, 0,64 ммоль) в THF (650 мкл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 н. в THF, 97 мкл, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (4 г SiO₂, Isco, 0-200% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[5-(гидроксиметил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**AF-5**) (31 мг, 73%). *m/z* (ИЭР+) для (C₃₃H₃₉N₇O₆S) 662 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 5: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[5-формил-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (AF-6**).**

К охлажденному (баня лед-вода) раствору *N*-[(3,4-диметилфенил)метил]-4-[5-(гидроксиметил)-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-

тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AF-5**) (31 мг, 0,047) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (30 мг, 0,070 ммоль) и ледяную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. На этой стадии реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[5-формил-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AF-6**). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₃₃H₃₇N₇O₆S) 660 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 6: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-5-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (AF-7**).**

В колбу, содержащую неочищенный *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[5-формил-2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AF-6**), добавляли *трет*-бутилсульфинамид (11 мг, 0,094 ммоль), карбонат цезия (301 мг, 0,094 ммоль) и дихлорметан (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при к.т. Анализ методом ЖХ-МС показал, что образовалось следовое количество пика с массой желаемого продукта. На этой стадии добавляли THF (1,0 мл) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. На этой стадий добавляли дополнительные 2 эквивалента *трет*-бутилсульфинамида и карбоната цезия. Через 3 часа реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-5-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AF-7**). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₃₇H₄₆N₈O₆S₂) 763 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 7: Синтез *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-5-{(E)-[(2-метилпропан-2-

сульфинил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (AF-8).

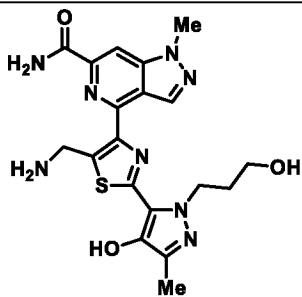
В колбу, содержащую неочищенный *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-5-{(*E*)-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил}-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (AF-7), добавляли THF (1,0 мл) и борогидрид натрия (5,3 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. На этой стадии реакционную смесь гасили метанолом и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-5-{[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (AF-8). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР+) для (C₃₇H₄₈N₈O₆S₂) 765 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

Стадия 8: Синтез 4-{5-(аминометил)-2-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Пример AF01).

В колбу, содержащую неочищенный *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[2-(3-метил-1-{3-[(оксан-2-ил)окси]пропил}-1*H*-пиразол-5-ил)-5-{[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил}-1,3-тиазол-4-ил]-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (AF-8), добавляли MeOH (0,5 мл) и TFA (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение ночи. На этой стадии реакционную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток растворяли в чистой трифторуксусной кислоте и нагревали до 60°C в течение 20 мин. Затем раствор концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растворяли в MeOH и добавляли 1 н. NaOH (100 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini C18, 5 мкм x 150 x 21,2 мм, при температуре окружающей среды, 10-100% MeCN/вода с 0,1% гидроксида аммония, скорость потока 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{5-(аминометил)-2-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Пример AF01) (6 мг, 30% за 4 стадии). *m/z* (ИЭР+) для (C₁₉H₂₂N₈O₂S) 427 (M+H)⁺ (экспериментально определенное

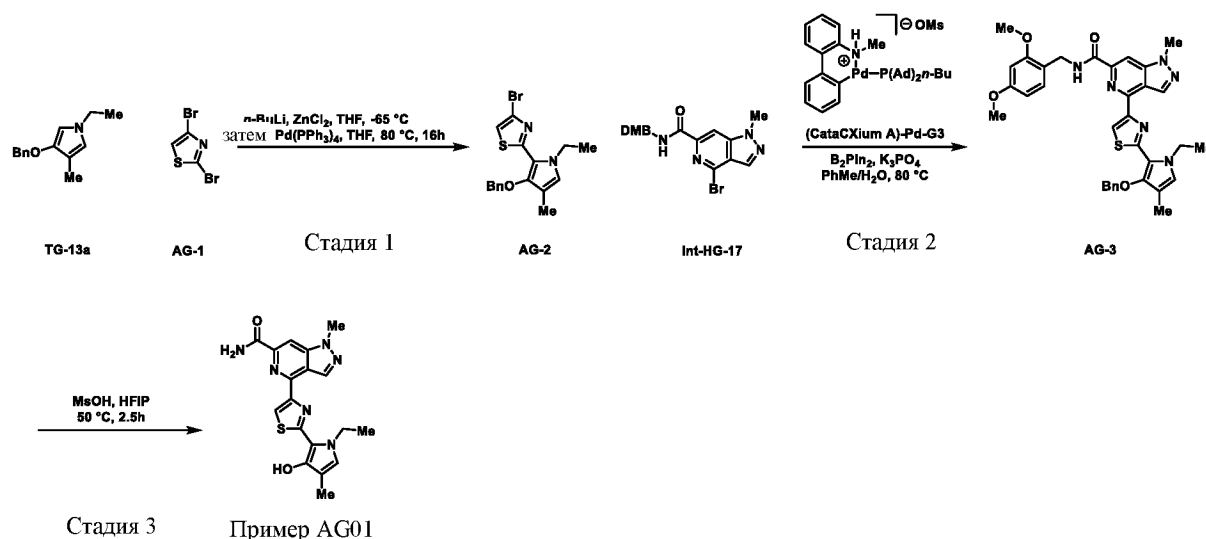
значение); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. ^1H ЯМР (600 МГц, Растворитель) δ м.д. 8.70 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.68-4.73 (m, 2 H), 4.46-4.55 (m, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 3.40-3.43 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.91-2.07 (m, 2 H).

Пример AF02 синтезировали в соответствии со способами, используемым для синтеза 4-{5-(аминометил)-2-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Пример AF01**) (Схема AF-1), с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

Пример №	Промежуточное соединение	Структура/Название	Аналитические данные
AF02	на стадии 2 использовали AF-2 и Int-TG-28	 4-{5-(аминометил)-2-[4-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 4.71 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (quin, J = 6,7 Гц, 2H); m/z (ИЭР+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ 443,3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ (экспериментально определенное значение).

Пример AG01: Получение 4-[2-(1-этил-3-гидрокси-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида в соответствии со Схемой AG

Схема AG



Стадия 1: Синтез 2-[3-(бензилокси)-1-этил-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил]-4-бром-1,3-тиазола (AG-2).

Бесцветный раствор 3-(бензилокси)-1-этил-4-метил-1*H*-пиррола (TG-13a) (200 мг, 0,925 ммоль) в безводном THF (5 мл) охлаждали до -65°C с использованием бани сухой лед-EtOH. К раствору по каплям добавляли *n*-BuLi (90 мг, 0,56 мл, 1,4 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -60°C. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли ZnCl₂ (190 мг, 0,70 мл, 1,4 ммоль, 2,5 М в 2-Ме THF), поддерживая внутреннюю температуру ниже -60°C. Образовалась светло-желтая суспензия. Реакционную смесь перемешивали при температуре в течение 10 мин, затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 30 минут. Образовался бесцветный раствор. Затем добавляли 2,4-дибром-1,3-тиазол (AG-1) (247 мг, 1,02 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (107 мг, 0,0925 ммоль). Полученную смесь продували N₂ в течение 2 мин, подвергали герметизации и нагревали при 80°C в течение 16 часов. Полученный желтый раствор концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (12 г SiO₂, Combi-Flash, 5%-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-[3-(бензилокси)-1-этил-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил]-4-бром-1,3-тиазол (AG-2) (174 мг, 49%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 7.50-7.33 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.63 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез 4-{2-[3-(бензилокси)-1-этил-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-

6-карбоксамида (AG-3).

В колбу загружали 2-[3-(бензилокси)-1-этил-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил]-4-бром-1,3-тиазол (**AG-2**) (170 мг, 0,449 ммоль), 4-бром-*N*-[(3,4-диметилфенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**Int-HG-17**) (182 мг, 0,449 ммоль), K_3PO_4 (286 мг, 1,35 ммоль), B_2Pin_2 (228 мг, 0,899 ммоль), (CataCXium A)-Pd-G3 (32,7 мг, 0,0449 ммоль) и толуол (2,50 мл), H_2O (0,50 мл). Полученную смесь продували N_2 в течение 2 мин, подвергали герметизации и нагревали при 80°C в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (20 г SiO_2 , Combi-Flash, 15%-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-{2-[3-(бензилокси)-1-этил-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AG-3**) (126 мг, 45%), в виде желтой смолы. m/z (ИЭР⁺) для ($C_{34}H_{34}N_6O_4S$) 624,1 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение).

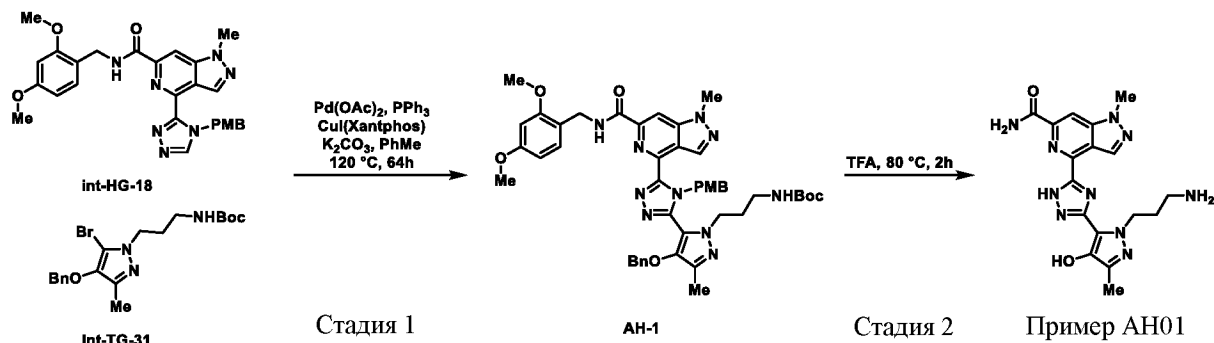
Стадия 3: Синтез 4-[2-(1-этил-3-гидрокси-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Пример AG01).

К смеси 4-{2-[3-(бензилокси)-1-этил-4-метил-1*H*-пиррол-2-ил]-1,3-тиазол-4-ил}-*N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (**AG-3**) (126 мг, 0,202 ммоль) в HFIP (2,00 мл) добавляли MsOH (194 мг, 2,02 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 2,5 часов. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток разбавляли DMF (2 мл), подвергали нейтрализации с помощью NH_4OH (28%-ный раствор в H_2O) и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка YMC Triart C18, 250x50 мм x7 мкм, 8%-48% MeCN/ H_2O с 0,05% NH_4OH , скорость потока 60 мл/мин, 2 инъекции). Фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (18,46 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. m/z (ИЭР⁺) для ($C_{18}H_{18}N_6O_2S$) 384,1 ($M+H$)⁺ (экспериментально определенное значение); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9.24 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.32 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7.79 (br d, J = 2,0 Гц, 1H), 4.75 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример AH01: Получение 4-{3-[1-(3-аминопропил)-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-

карбоксиамида в соответствии со Схемой АН.

Схема АН



Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-5-{5-(6-[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропил}карбамата (АН-1).

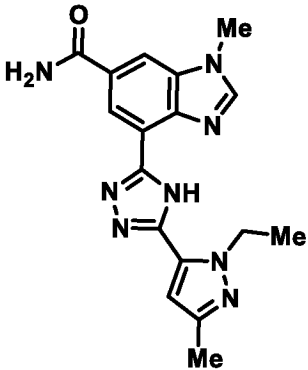
В сосуд загружали *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-5-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропил}карбамат (**Int-TG-31**) (121 мг, 0,285 ммоль), *N*-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Int-HG-17**) (176 мг, 0,342 ммоль), Pd(OAc)₂ (7,1 мг, 0,032 ммоль), PPh₃ (15,0 мг, 0,0570 ммоль), K₂CO₃ (117,0 мг, 0,847 ммоль), CuI(Xantphos) (67 мг, 0,0087 ммоль) и толуол (5 мл). Реакционную смесь дегазировали при комнатной температуре в течение примерно 1 минуты, затем нагревали при 120°C в течение 16 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что еще остался исходный материал, поэтому реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение дополнительных 48 часов под азотной атмосферой. На этой стадии реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной ТСХ (100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой *трет*-бутил-{3-[4-(бензилокси)-5-{5-(6-[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропил}карбамат (**АН-1**) (85 мг, 35%), в виде бесцветной смолы. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₄₆H₅₂N₁₀O₇) 857,4 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение).

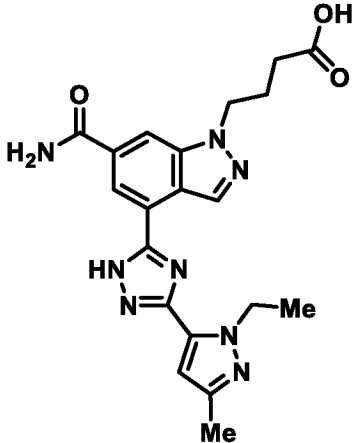
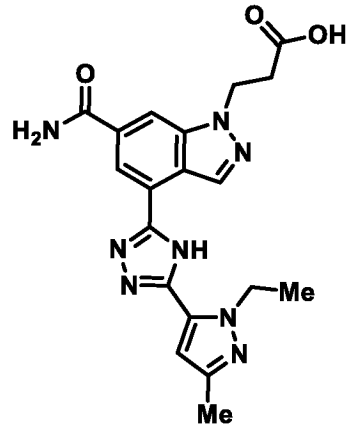
Стадия 2: Синтез 4-{3-[1-(3-аминопропил)-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксиамида

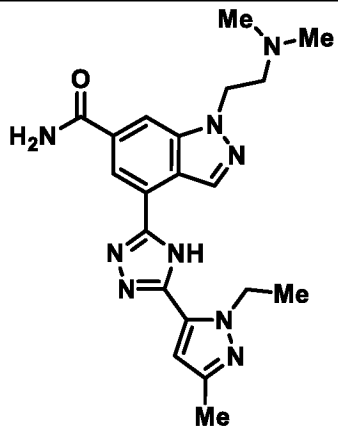
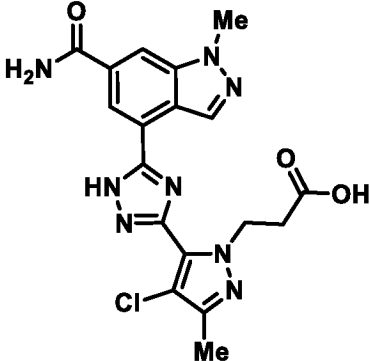
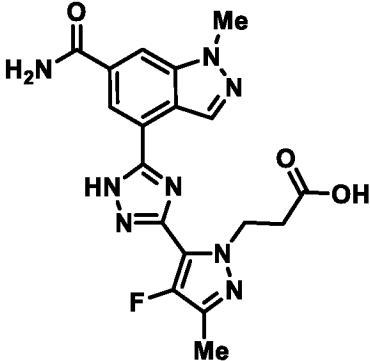
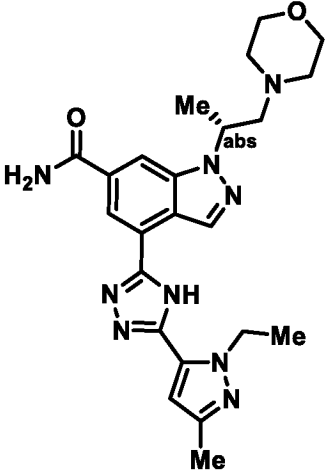
(Пример АН01).

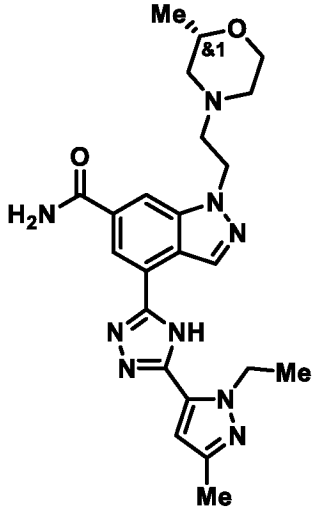
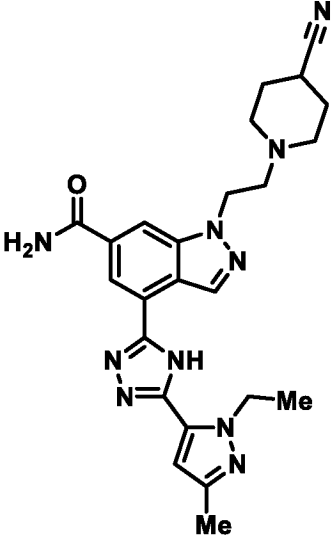
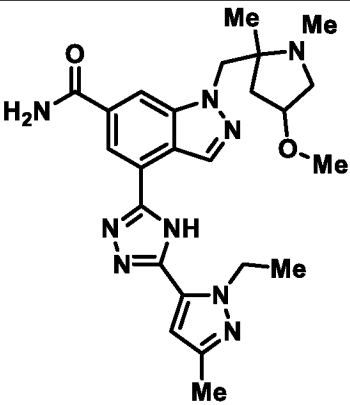
Светло-желтый раствор *трет*-бутил- $\{3-[4-(бензилокси)-5-\{5-(6-\{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил\}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)-4-[(4-метоксифенил)метил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил\}-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]пропил\}карбамата (**АН-1**) (85 мг, 0,099 ммоль) в TFA (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Xbridge BEH C18, 100x30 мм x 10 мкМ, 0%-37% MeCN/H₂O с 0,05% NH₄OH, 25 мл/мин, 4 инъекции). Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4- $\{3-[1-(3-аминопропил)-4-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил\}-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (**Пример АН01**) (22,34 мг, 57%) в виде белой соли TFA. *m/z* (ИЭР⁺) для (C₁₇H₂₀N₁₀O₂) 397,3 (M+H)⁺ (экспериментально определенное значение); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 15.38 (s, 1H), 8.86 (br d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.65 (br s, 3H), 4.53 (br t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*₆) δ = -73,45 (s, 1F).$$

Примеры YY01-YY35 получали согласно путям синтеза и методам синтеза, которые аналогичны описанным в этом документе, с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

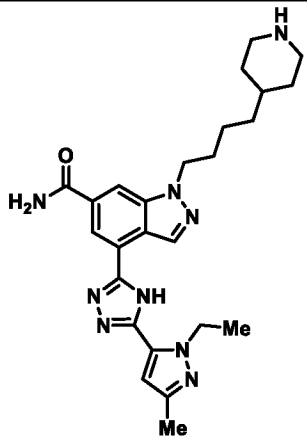
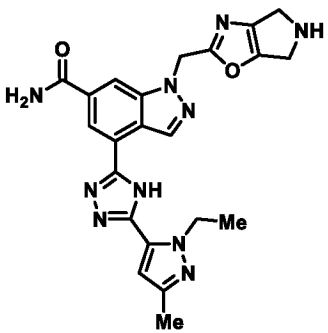
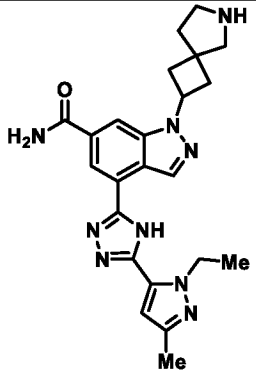
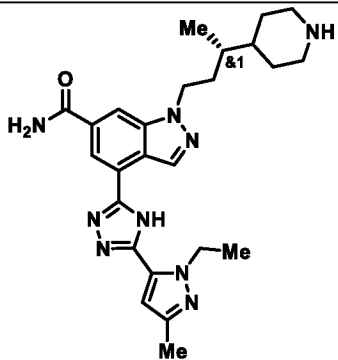
Пример №	Структура	Название	Аналитические данные
YY01		4-[5-(1-этил-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 351,1 (экспериментально определенное значение); ¹ H ЯМР (400 мгц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 14.23 (br d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 8.60 (s,

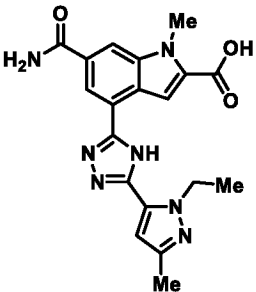
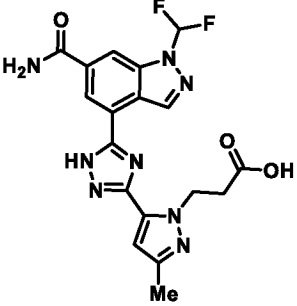
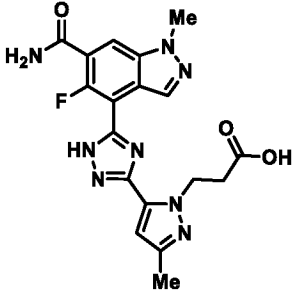
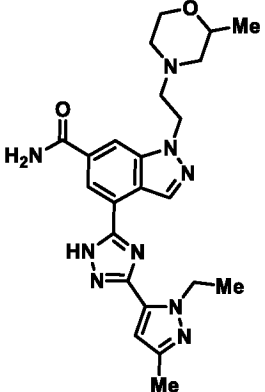
			1H), 8.52 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8.35 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8.25-8.13 (m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.64 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H)
YY02		4-{6-карбамоил-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-1-ил}бутановая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 422,8 (экспериментально определенное значение)
YY03		3-{6-карбамоил-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-1-ил}пропановая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 409,2 (экспериментально определенное значение)

YY04		1-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 407,9 (экспериментально определенное значение)
YY05		3-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-4-хлор-3-метил-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 429,1 (экспериментально определенное значение)
YY06		3-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 412,8 (экспериментально определенное значение)
YY07		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(2R)-1-(морфолин-4-ил)пропан-2-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 464 (экспериментально определенное значение)

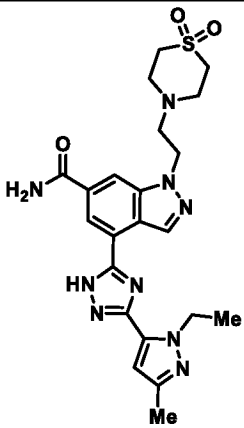
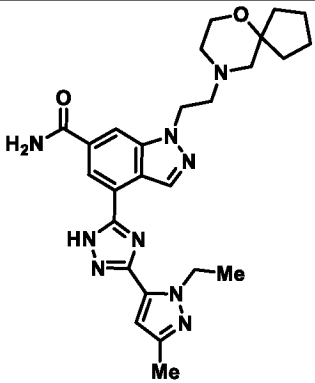
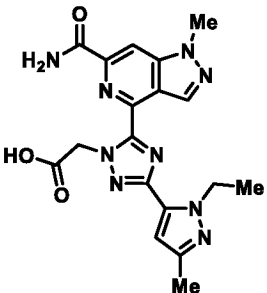
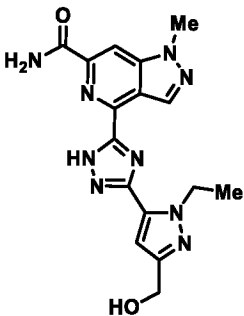
YY08		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 464 (экспериментально определенное значение)
YY09		1-[2-(4-цианопиперидин-1-ил)этил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 473 (экспериментально определенное значение)
YY10		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(4-метокси-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478 (экспериментально определенное значение)

YY11		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478 (экспериментально определенное значение)
YY12		1-(3-аминопропил)-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 412,2 (экспериментально определенное значение)
YY13		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 446 (экспериментально определенное значение)
YY14		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(3R)-пирролидин-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 406 (экспериментально определенное значение)

YY15		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[4-(пиперидин-4-ил)бутил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 476 (экспериментально определенное значение)
YY16		1-[(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d][1,3]оксазол-2-ил)метил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 459 (экспериментально определенное значение)
YY17		1-(6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 446 (экспериментально определенное значение)
YY18		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(3S)-3-(пиперидин-4-ил)бутил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 476 (экспериментально определенное значение)

YY19		6-карбамоил-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1H-индол-2-карбоновая кислота	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8.38 (br s, 1 H), 8.21 (br s, 1 H), 8.08 (br s, 1 H), 7.74 (br s, 1 H), 7.33 (br s, 1 H), 6.65 (br s, 1 H), 4.67 (br d, J = 6,60 Гц, 2H), 4.17 (br s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.43 (br t, J = 6,79 Гц, 3 H)
YY20		3-(5-{5-[6-карбамоил-1-(дифторметил)-1H-индазол-4-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил}-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота	ЖХ-МС $[M+H] = 431,1$ (экспериментально определенное значение)
YY21		3-{5-[5-(6-карбамоил-5-фтор-1-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота	ЖХ-МС $[M+H] = 413,1$ (экспериментально определенное значение)
YY22		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(2-метилморфолин-4-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС $[M+H] = 464,4$ (экспериментально определенное значение)

YY23		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 476,4 (экспериментально определенное значение)
YY24		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 464,4 (экспериментально определенное значение)
YY25		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 476,4 (экспериментально определенное значение)
YY26		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 463,4 (экспериментально определенное значение)

YY27		1-[2-(1,1-диоксо-1-лямбда~6~-тиоморфолин-4-ил)этил]-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксами́д	ЖХ-МС [M+H] = 498,4 (экспериментально определенное значение)
YY28		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксами́д	ЖХ-МС [M+H] = 504,5 (экспериментально определенное значение)
YY29		[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]уксусная кислота	ЖХ-МС [M+H] = 410,1 (экспериментально определенное значение)
YY30		4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксами́д	ЖХ-МС [M+H] = 368,2 (экспериментально определенное значение)

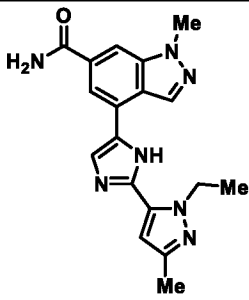
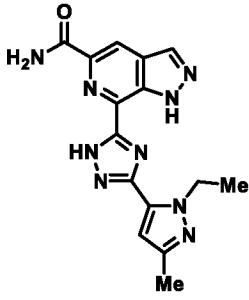
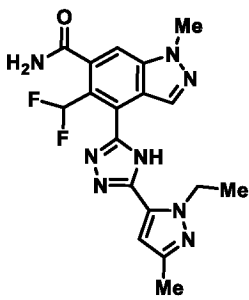
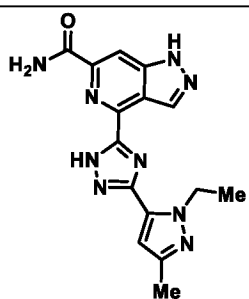
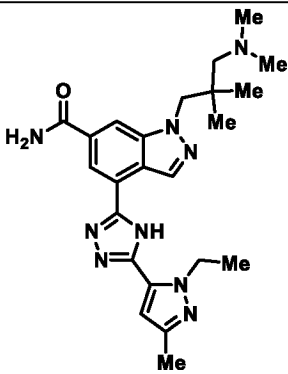
YY31		4-[1-(3-аминопропил)-3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 409,2 (экспериментально определенное значение)
YY32		3-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил} пропановая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 412,2 (экспериментально определенное значение)
YY33		4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 455,3 (экспериментально определенное значение)
YY34		4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 467,2 (экспериментально определенное значение)

YY35		4-[5-(аминометил)-2-(4-хлор-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-тиазол-4-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 432,1 (экспериментально определенное значение)
------	--	--	---

Примеры ZZZ001-ZZZ132 получали согласно путям синтеза и методам синтеза, которые аналогичны описанным в этом документе, с изменениями или заменами второстепенного характера, которые специалист в данной области техники мог осуществить в отношении проиллюстрированных методик.

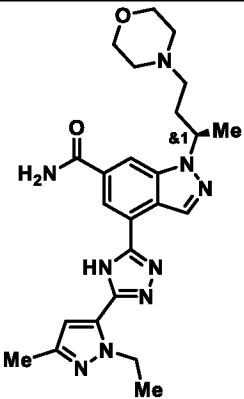
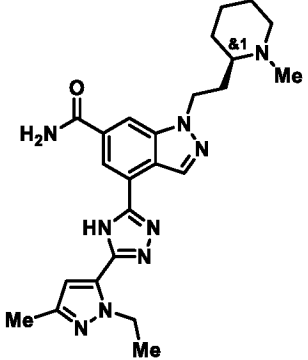
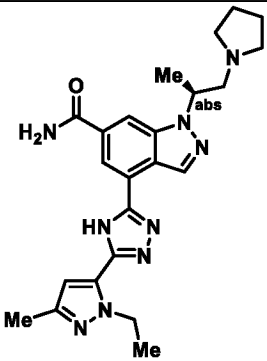
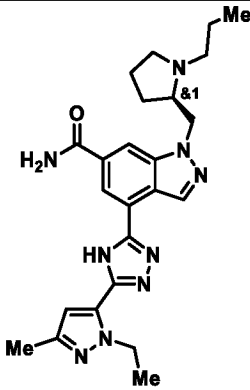
Пример №	Структура	Название	Аналитические данные
ZZZ001		4-[5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1Н-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 337,2 (экспериментально определенное значение)
ZZZ002		4-[5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-бензотриазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 352,2 (экспериментально определенное значение)
ZZZ003		7-[5-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2Н-бензотриазол-5-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 352,2 (экспериментально определенное значение)

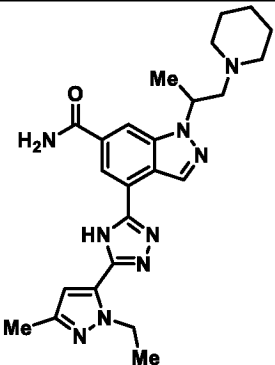
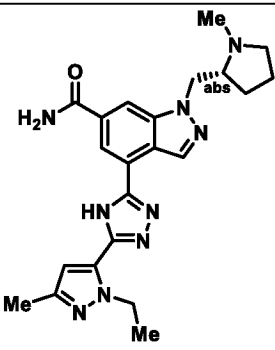
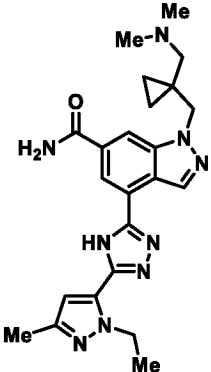
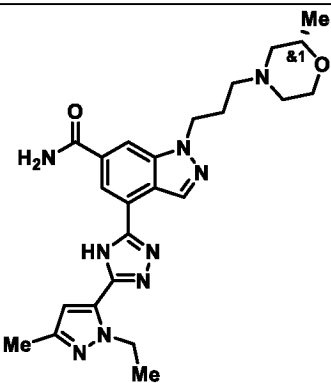
ZZZ004		5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-этил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота	ЖХ-МС [М+Н] = 382 (экспериментально определенное значение)
ZZZ005		4-[3-(1,3-диэтил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 365,1 (экспериментально определенное значение)
ZZZ006		2-[2-(диметиламино)этил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-2H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 408,1 (экспериментально определенное значение)
ZZZ007		1-[3-(диметиламино)пропил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 421,9 (экспериментально определенное значение)
ZZZ008		2-[3-(диметиламино)пропил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-2H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 422,3(экспериментально определенное значение)

ZZZ009		4-[2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-5-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 350,1 (экспериментально определенное значение)
ZZZ010		7-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 338,1 (экспериментально определенное значение)
ZZZ011		5-(дифторметил)-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 401,2 (экспериментально определенное значение)
ZZZ012		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 338 (экспериментально определенное значение)
ZZZ013		1-[3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 450 (экспериментально определенное значение)

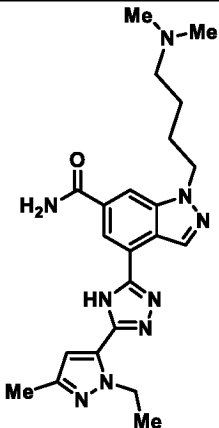
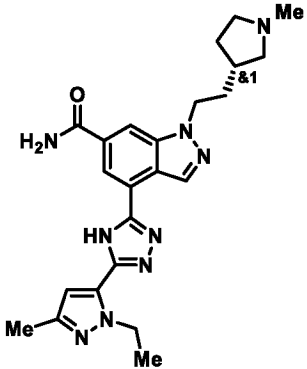
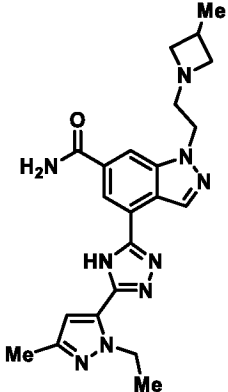
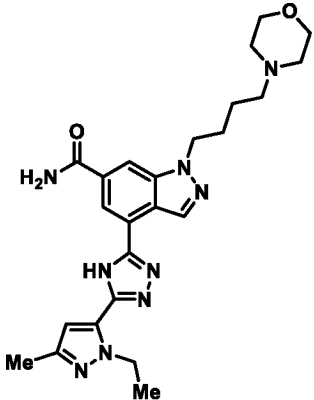
ZZZ014		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[(2R)-1-этилпиперидин-2-ил]метил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ015		1-[(2R)-2-(диметиламино)пропил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 422 (экспериментально определенное значение)
ZZZ016		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(октагидро-2H-хинолизин-1-ил)метил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 488 (экспериментально определенное значение)
ZZZ017		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[(1R,5S,6r)-3-(пропан-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]метил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 474 (экспериментально определенное значение)

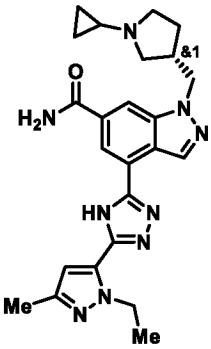
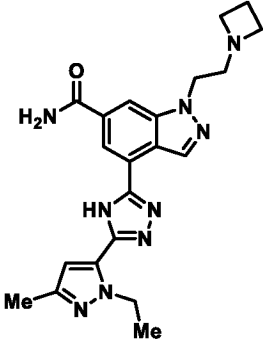
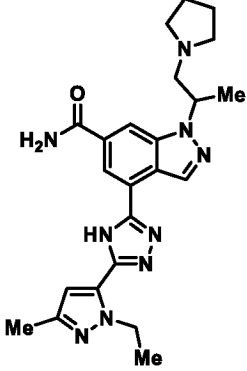
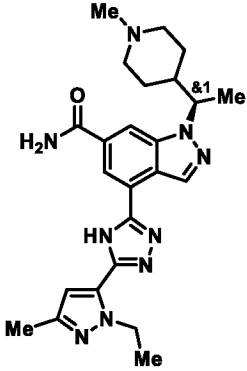
ZZZ018		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[2-(4-метилпиперидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ019		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 460 (экспериментально определенное значение)
ZZZ020		1-[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 422 (экспериментально определенное значение)
ZZZ021		1-{2-[2-(диметиламино)этокси]этил}-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 452 (экспериментально определенное значение)

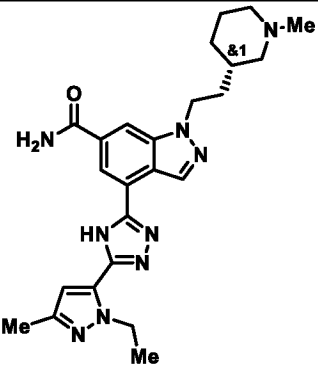
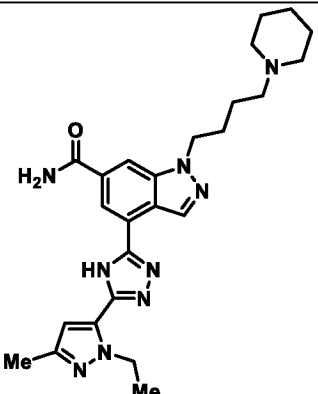
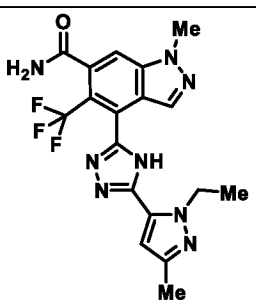
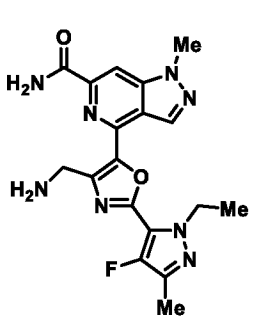
ZZZ022		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(2R)-4-(морфолин-4-ил)бутан-2-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478 (экспериментально определенное значение)
ZZZ023		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{2-[(2R)-1-метилпиперидин-2-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ024		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(2S)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 448 (экспериментально определенное значение)
ZZZ025		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[(2R)-1-пропилпирролидин-2-ил]метил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 462 (экспериментально определенное значение)

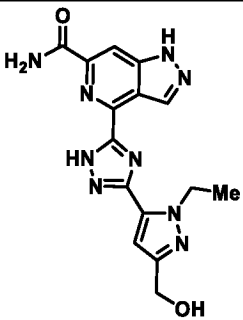
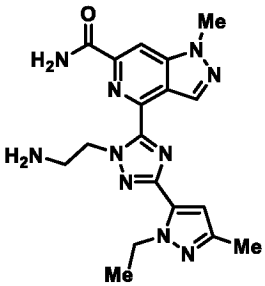
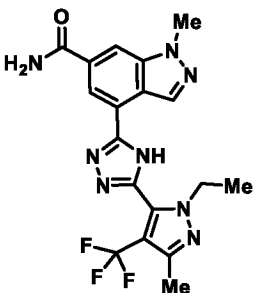
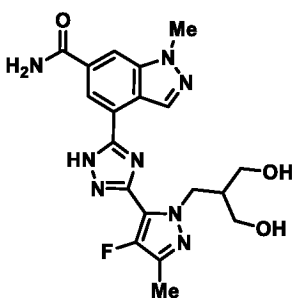
ZZZ026		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ027		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 434 (экспериментально определенное значение)
ZZZ028		1-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил} метил)-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 448 (экспериментально определенное значение)
ZZZ029		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{3-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]пропил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478 (экспериментально определенное значение)

ZZZ030		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{2-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 452 (экспериментально определенное значение)
ZZZ031		1-[(2R)-5-(диметиламино)пентан-2-ил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 450 (экспериментально определенное значение)
ZZZ032		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[(2R)-1-метилпиперидин-2-ил]метил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 448 (экспериментально определенное значение)
ZZZ033		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(7-метил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 488 (экспериментально определенное значение)

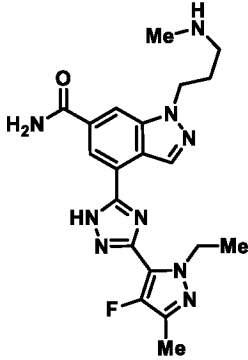
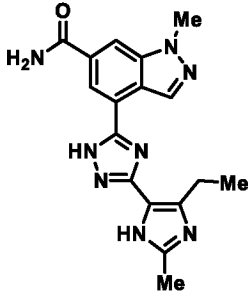
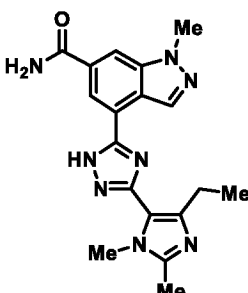
ZZZ034		1-[4-(диметиламино)бутил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 436 (экспериментально определенное значение)
ZZZ035		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 448 (экспериментально определенное значение)
ZZZ036		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[2-(3-метилазетидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 434 (экспериментально определенное значение)
ZZZ037		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[4-(морфолин-4-ил)бутил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478 (экспериментально определенное значение)

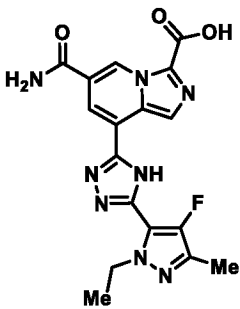
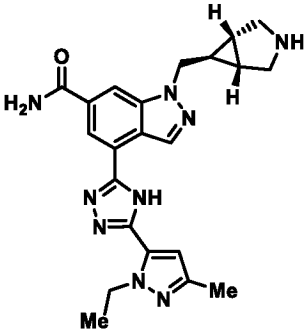
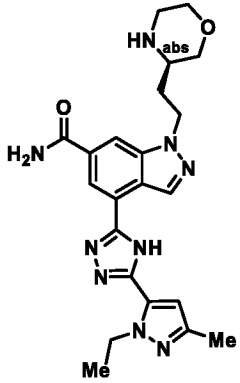
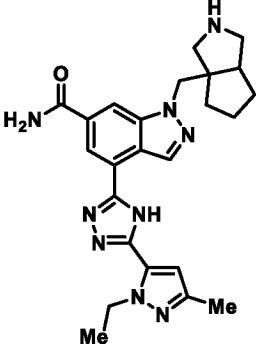
ZZZ038		1-{[(3S)-1-циклопропилпирролидин-3-ил]метил}-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 460 (экспериментально определенное значение)
ZZZ039		1-[2-(азетидин-1-ил)этил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 420 (экспериментально определенное значение)
ZZZ040		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 448 (экспериментально определенное значение)
ZZZ041		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(1R)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 462 (экспериментально определенное значение)

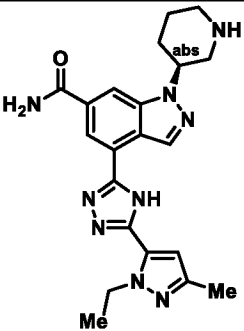
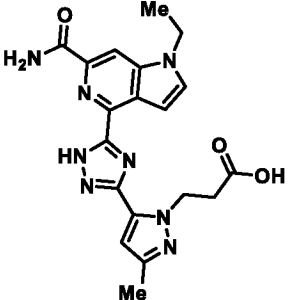
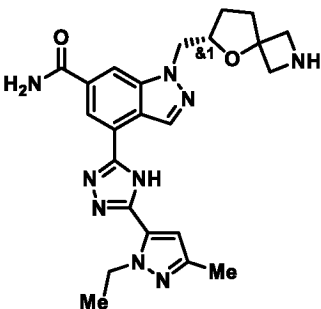
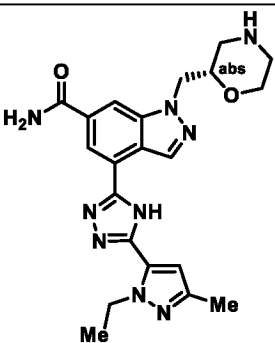
ZZZ042		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{2-[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ043		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[4-(пиперидин-1-ил)бутил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 476 (экспериментально определенное значение)
ZZZ044		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-5-(трифторметил)-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 419 (экспериментально определенное значение)
ZZZ045		4-[4-(аминометил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 399,3 (экспериментально определенное значение)

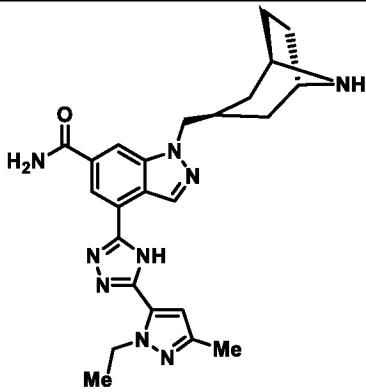
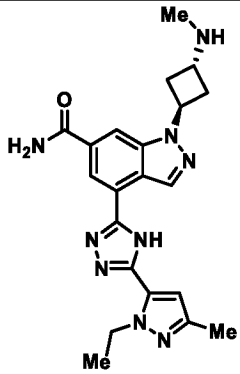
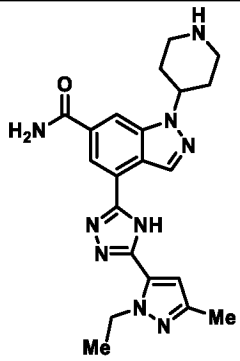
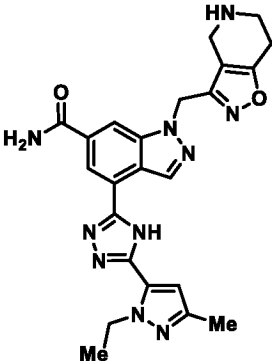
ZZZ046		4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 354 (экспериментально определенное значение)
ZZZ047		4-[1-(2-аминоэтил)-3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 395 (экспериментально определенное значение)
ZZZ048		4-{5-[1-этил-3-метил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-4H-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 419 (экспериментально определенное значение)
ZZZ049		4-(3-{4-фтор-1-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	¹ Н ЯМР (400 мгц, DMSO-d ₆) δ = 15.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 4.54 (br d, J=6,8 Гц, 4H), 4.16 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H)

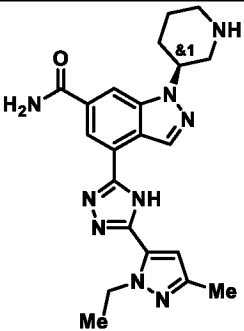
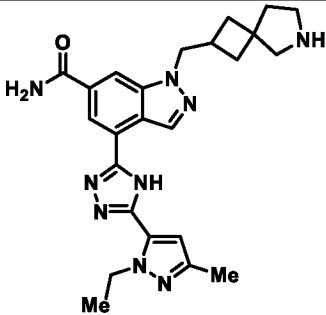
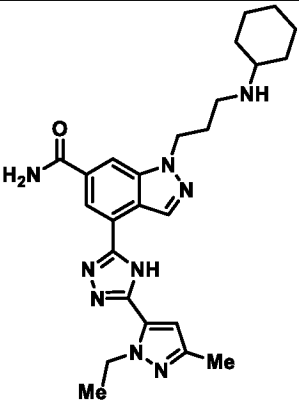
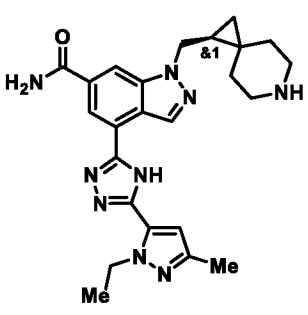
ZZZ050		4-{5-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-ил]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 367 (экспериментально определенное значение)
ZZZ051		4-[4-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-5-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 381,2 (экспериментально определенное значение)
ZZZ052		4-{3-[1-этил-4-фтор-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.71 (d, J=0,86 Гц, 1 Н), 8.53 (d, J=0,73 Гц, 1 Н), 8.04 (br s, 1 Н), 7.92 (br s, 1 Н), 5.20 (t, J=5,69 Гц, 1 Н), 4.58 (q, J=7,17 Гц, 2 Н), 4.47-4.51 (m, 5 Н), 4.23 (s, 3 Н), 1.42 (t, J=7,15 Гц, 3 Н)
ZZZ053		4-[5-(1-этил-4-йод-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]-1-метил-1Н-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 477 (экспериментально определенное значение)

ZZZ054		4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[3-(метиламино)пропил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 426,1 (экспериментально определенное значение)
ZZZ055		4-[3-(4-этил-2-метил-1H-имидазол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.67 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.13-8.19 (m, 1 H), 7.47 (br s, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.05-3.17 (m, 3 H), 2.33 (s, 3,000 H), 1.28 (t, J=7,52 Гц, 3 H)
ZZZ056		4-[3-(4-этил-1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.67 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.19 (br s, 1 H), 7.52 (br s, 1 H), 4.15 (s, 3 H), 3.79 (d, J=0,73 Гц, 4 H), 2.77 (q, J=7,34 Гц, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.17 (t, J=7,43 Гц, 3 H)

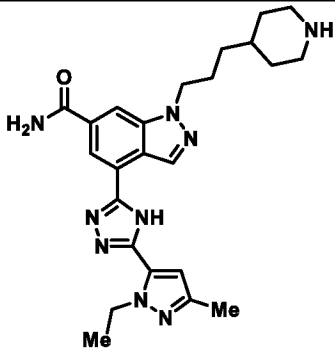
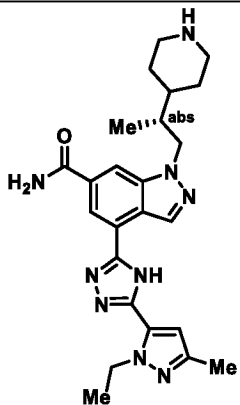
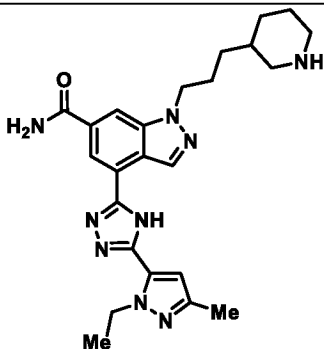
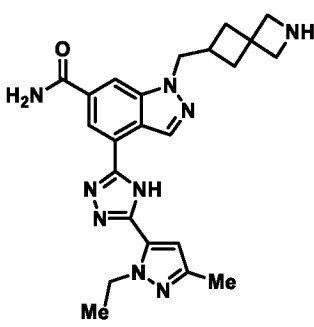
ZZZ057		6-карбамоил-8-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота	^1H ЯМР (700 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10.07 (br s, 1 H), 8.30 (br s, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.91 (br s, 1 H), 7.35 (br s, 1 H), 4.46-4.61 (m, 3 H), 1.30-1.33 (m, 3H)
ZZZ058		1-{[(1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]метил}-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 432 (экспериментально определенное значение)
ZZZ059		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{2-[(3R)-морфолин-3-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 450 (экспериментально определенное значение)
ZZZ060		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(гексагидроциклопента[с]пиррол-3a(1H)-ил)метил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 460 (экспериментально определенное значение)

ZZZ061		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(3S)-пиперидин-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 420 (экспериментально определенное значение)
ZZZ062		3-{5-[5-(6-карбамоил-1-этил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-3-метил-1H-пиразол-1-ил} пропановая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 409,2 (экспериментально определенное значение)
ZZZ063		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[(6S)-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ064		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-{[(2S)-морфолин-2-ил]метил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 436 (экспериментально определенное значение)

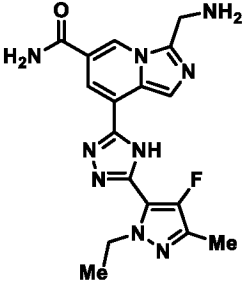
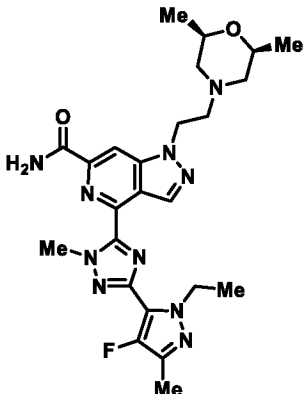
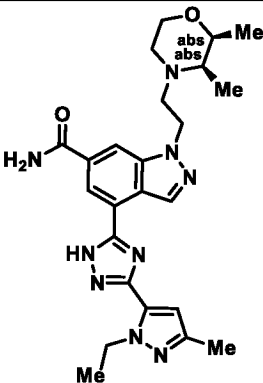
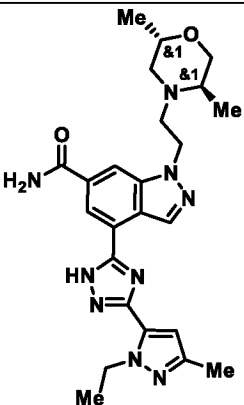
ZZZ065		1-{[(1R,3R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил}-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 460 (экспериментально определенное значение)
ZZZ066		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(1R,3R)-3-(метиламино)циклобутил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 420 (экспериментально определенное значение)
ZZZ067		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 420 (экспериментально определенное значение)
ZZZ068		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(4,5,6,7-тетрагидро[1,2]оксазоло[4,5-c]пиридин-3-ил)метил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 473 (экспериментально определенное значение)

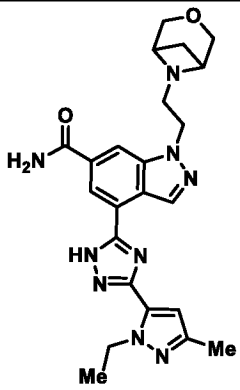
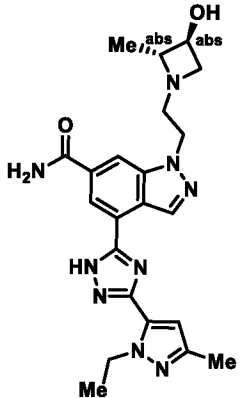
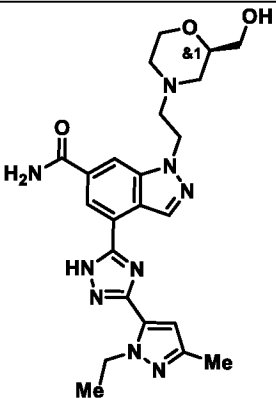
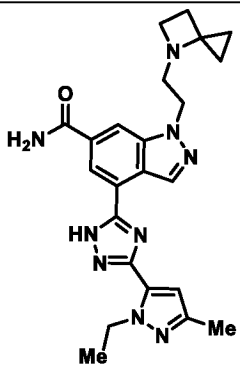
ZZZ069		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(3S)-пиперидин-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 420 (экспериментально определенное значение)
ZZZ070		1-[(6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)метил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 460 (экспериментально определенное значение)
ZZZ071		1-[3-(циклогексиламино)пропил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 476 (экспериментально определенное значение)
ZZZ072		1-{[(1S)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил]метил}-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 460 (экспериментально определенное значение)

ZZZ073		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[2-(пиперидин-4-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 448 (экспериментально определенное значение)
ZZZ074		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)метил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 460 (экспериментально определенное значение)
ZZZ075		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 448 (экспериментально определенное значение)
ZZZ076		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(2S)-2-(пиперидин-4-ил)пропил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 462 (экспериментально определенное значение)

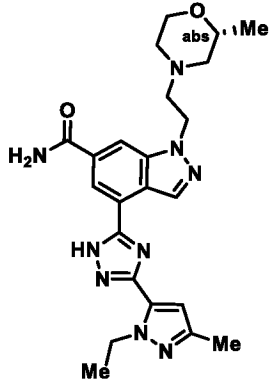
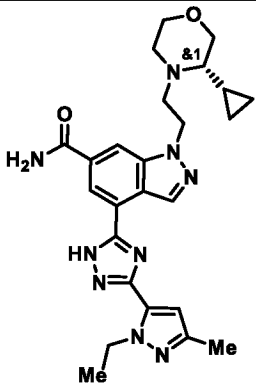
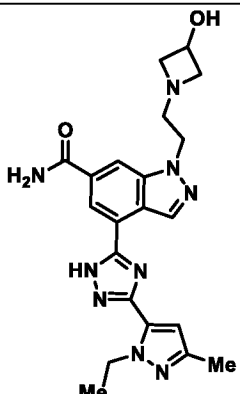
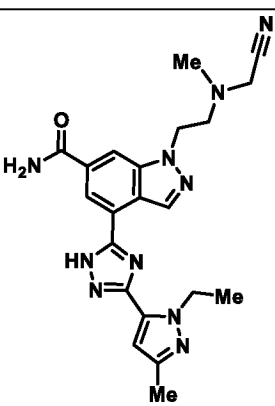
ZZZ077		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[3-(пиперидин-4-ил)пропил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ078		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(2R)-2-(пиперидин-4-ил)пропил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ079		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[3-(пиперидин-3-ил)пропил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 462 (экспериментально определенное значение)
ZZZ080		1-[(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил]-4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 446 (экспериментально определенное значение)

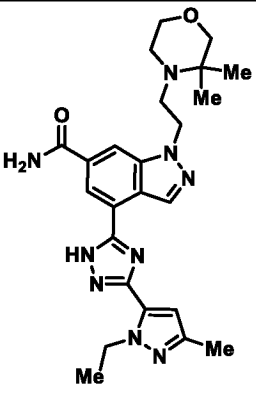
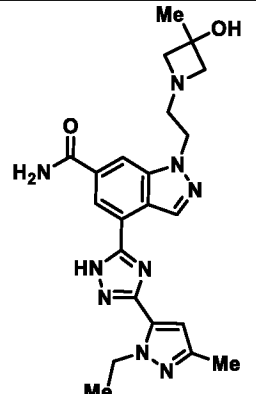
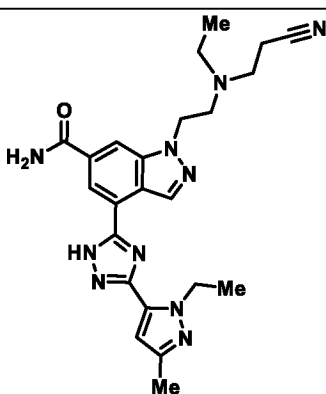
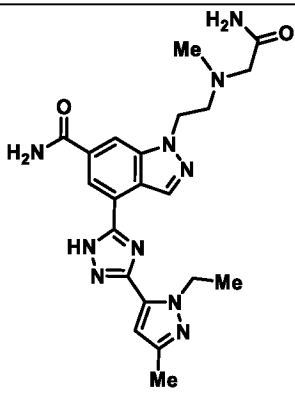
ZZZ081		4-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 420 (экспериментально определенное значение)
ZZZ082		4-{3-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 368 (экспериментально определенное значение)
ZZZ083		5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-1-этил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 396 (экспериментально определенное значение)
ZZZ084		4-[3-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 368 (экспериментально определенное значение)
ZZZ085		3-{5-[5-(6-карбамоил-1-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 449,1 (экспериментально определенное значение)

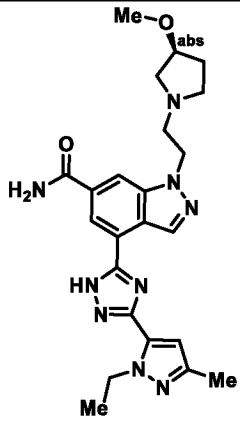
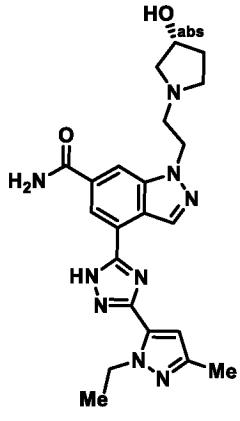
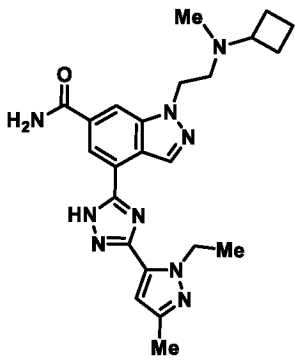
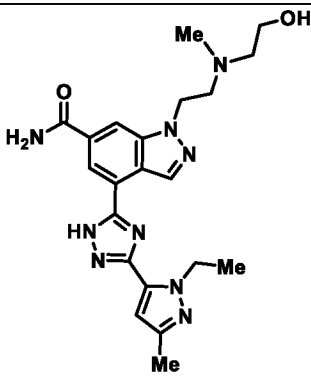
ZZZ086		3-(аминометил)-8-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 384,0 (экспериментально определенное значение)
ZZZ087		1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 511,2 (экспериментально определенное значение)
ZZZ088		1-{2-[(2S,3R)-2,3-диметилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478,5 (экспериментально определенное значение)
ZZZ089		1-{2-[(2S,5R)-2,5-диметилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478,5 (экспериментально определенное значение)

ZZZ090		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-окса-6-азабicyclo[3.1.1]гептан-6-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 462,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ091		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2R,3S)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 450,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ092		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 480,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ093		1-[2-(4-азаспиро[2.3]гексан-4-ил)этил]-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 446,4 (экспериментально определенное значение)

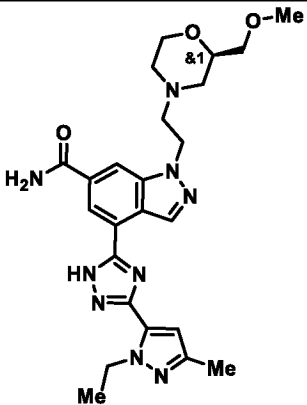
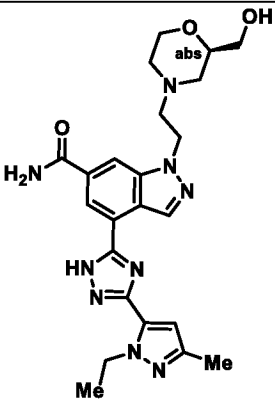
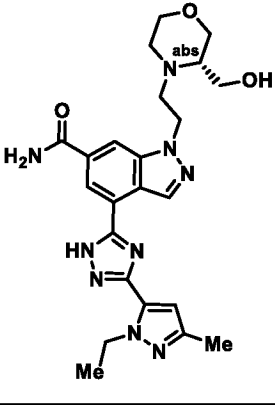
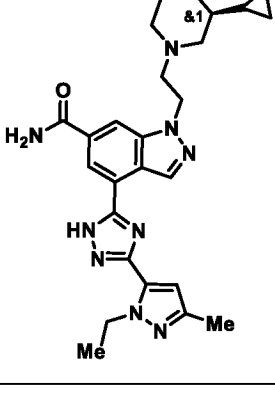
ZZZ094		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 476,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ095		1-[2-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)этил]-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 460,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ096		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 494,5 (экспериментально определенное значение)
ZZZ097		1-{2-[(2R,5R)-2,5-диметилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478,5 (экспериментально определенное значение)

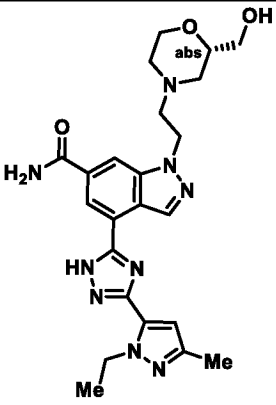
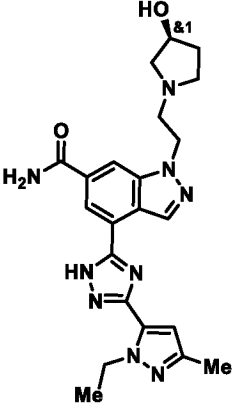
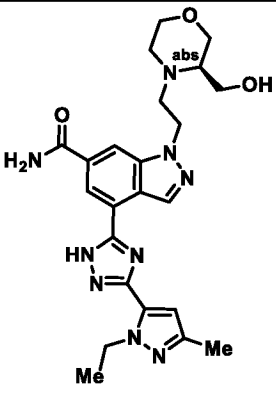
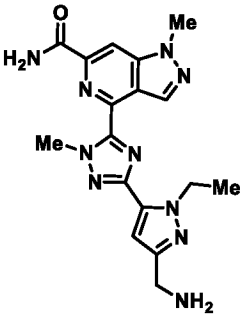
ZZZ098		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 464,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ099		1-{2-[(3S)-3-циклопропилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 490,5 (экспериментально определенное значение)
ZZZ100		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-[2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 436,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ101		1-{2-[(цианометил)(метил)амино]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 433,4 (экспериментально определенное значение)

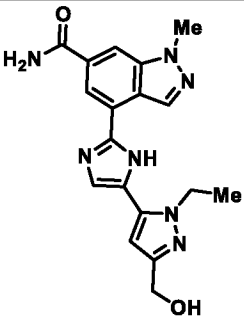
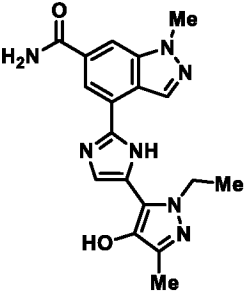
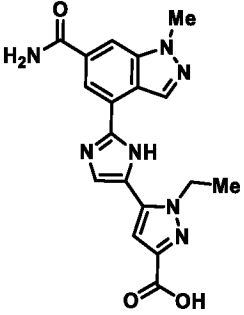
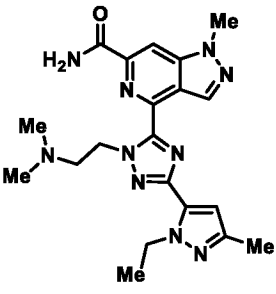
ZZZ102		1-[2-(3,3- диметилморфолин-4- ил)этил]-4-[3-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5-ил)- 1H-1,2,4-триазол-5-ил]- 1H-индазол-6- карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 478,5 (экспериментально определенное значение)
ZZZ103		4-[3-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-ил)-1H-1,2,4- триазол-5-ил]-1-[2-(3- гидрокси-3- метилазетидин-1- ил)этил]-1H-индазол-6- карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 450,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ104		1-{2-[(2- цианоэтил)(этил)амино]э тил}-4-[3-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5-ил)- 1H-1,2,4-триазол-5-ил]- 1H-индазол-6- карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 461,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ105		1-{2-[(2-амино-2- оксоэтил)(метил)амино]э тил}-4-[3-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5-ил)- 1H-1,2,4-триазол-5-ил]- 1H-индазол-6- карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 451,4 (экспериментально определенное значение)

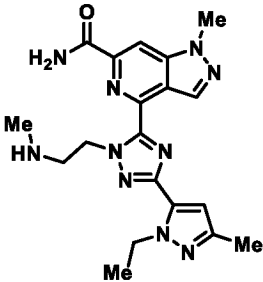
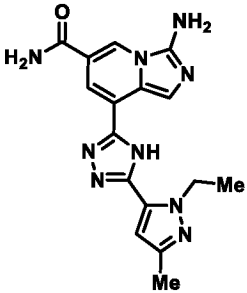
ZZZ106		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(3S)-3-метоксипирролидин-1-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 464,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ107		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 450,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ108		1-{2-[циклобутил(метил)амино]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 448,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ109		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 438,4 (экспериментально определенное значение)

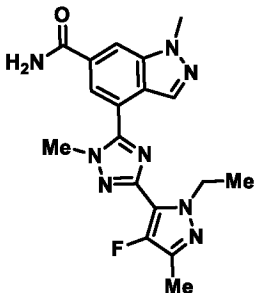
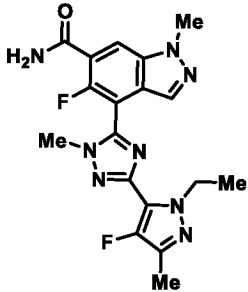
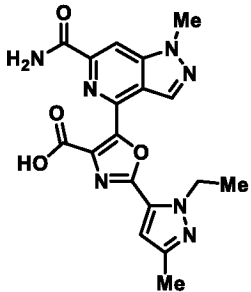
ZZZ110		1-[2-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)этил]-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 460,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ111		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(3R)-3-метокси-4-(4-азабиперидин-1-ил)этил]}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 464,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ112		1-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 452,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ113		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабиперидин-5-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 462,4 (экспериментально определенное значение)

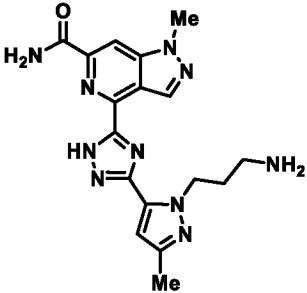
ZZZ114		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2R)-2-(метоксиметил)морфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 494,5 (экспериментально определенное значение)
ZZZ115		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 480,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ116		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(3S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 480,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ117		1-{2-[(2S)-2-циклопропилморфолин-4-ил]этил}-4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 490,5 (экспериментально определенное значение)

ZZZ118		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 480,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ119		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 450,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ120		4-[3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-{2-[(3R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]этил}-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [М+Н] = 480,4 (экспериментально определенное значение)
ZZZ121		4-{3-[3-(аминометил)-1-этил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.74 (d, J=0,86 Гц, 1 H), 8.54 (d, J=0,73 Гц, 1 H), 7.91-8.06 (m, 4 H), 7.03 (s, 1 H), 4.72 (q, J=7,25 Гц, 2 H), 4.48 (s, 3H), 4.23 (s, 3 H), 4.06

			(s, 2 H), 1.47 (t, J=7,15 Гц, 3 H)
ZZZ122		4-{5-[1-этил-3-(гидроксиметил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 366 (экспериментально определенное значение)
ZZZ123		4-[5-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 366 (экспериментально определенное значение)
ZZZ124		5-[2-(6-карбамоил-1-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-имидазол-5-ил]-1-этил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 380 (экспериментально определенное значение)
ZZZ125		4-{1-[2-(диметиламино)этил]-3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.д. 1.39 (t, J=7,22 Гц, 3 H), 2.17 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 2.78-2.85 (br t, J=6,63 Гц, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 4.56-4.68 (m, 2 H), 4.96

			(t, J=6,83 Гц, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H)
ZZZ126		4-{3-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-[2-(метиламино)этил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.д. 1.47-1.53 (m, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.44- 3.69 (m, 2 H), 4.23 (s, 3 H), 4.69-4.75 (m, 2 H), 5.04-5.16 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.79-8.84 (s, 1 H)
ZZZ127		3-амино-8-[5-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.52 (br s, 1 H), 8.42 (br s, 1 H), 7.93 (br s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.26- 7.39 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.05 (br s, 2H), 4.66 (q, J=7,09 Гц, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.38 (t, J=7,06 Гц, 3 H)

ZZZ128		8-[5-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.85 (br s, 1 H), 8.49 (br s, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.08 (br s, 1 H), 7.90 (br s, 1 H), 7.42 (br s, 1 H), 4.53 (br s, 2 H), 2.17 (br s, 3 H), 1.32 (br s, 3 H)
ZZZ129		4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 383,1 (экспериментально определенное значение)
ZZZ130		4-[3-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 401,3 (экспериментально определенное значение)
ZZZ131		5-(6-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота	ЖХ-МС [M+H] = 396,4 (экспериментально определенное значение)

ZZZ132		4-{3-[1-(3-аминопропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H] = 381,1 (экспериментально определенное значение)
--------	---	---	---

Биологические примеры

Биохимические методы анализа

Конкурентное связывание при сцинтилляционном анализе сближения (САБ)

Анализ связывания радиолиганда был разработан для определения взаимодействия соединений, которые конкурируют с меченным тритием вариантом нативного лиганда STING ^3H -циклический гуанин-(2',5')монофосфат-аденин-(3',5')монофосфат (^3H -сGAMP). Конструкции STING (WT и H232R) состояли из остатков 155-341 с усечением как на N-, так и на C-конце; N-концевые трансмембранные домены были удалены (1-154), также как и C-концевой хвост (342-379). Высокоспецифичное N-концевое биотинилирование было достигнуто ферментативно с помощью биотинлигазы *E. coli* (BirA) и включения пептида биотинилирования AviTag™ с высоким сродством. 100 нМ белка STING иммобилизовали на покрытых 20 мкг стрептавидина шариках из поливинилтолуола (SA-PVT) в 150 мМ NaCl, 25 мМ Hepes (pH 7,5), 0,1 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), 1 мМ DTT (дитиотреитол), 0,005% (об./об.) Tween-20, 1% (об./об.) DMSO. Добавляли 100 нМ ^3H -сGAMP и соединения и оставляли для уравнивания при комнатной температуре (20 мин). Соединения тестировали в сериях трехкратных разведений от исходной концентрации 100 мкМ и нормализовали по соединению положительного контроля, которое полностью блокировало связывание ^3H -сGAMP, и отрицательного контроля DMSO. K_i для конкурентного связывания определяли по IC_{50} с помощью уравнения Ченга-Прусова (Cheng & Prusoff, *Biochemical Pharmacology*, 22 (1973), pp. 3099-3108). Эмпирически было установлено, что значения K_D для ^3H -сGAMP, использованные в уравнении Ченга-Прусова, составляли 1 нМ для WT STING и 750 нМ для R232H STING. **Данные конкурентного связывания в САБ представлены в Таблице 1, Таблице 1А и Таблице 1В.**

Таблица 1

Номер Примера	R232-STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
A01	0,0251
A02	0,0294
B01	0,4296
B02	0,0460
C01	0,2296
C02	0,0089
C03	0,0081
C04	0,0133
C05	0,1652
C06	0,2769
C07	0,0036
C08	0,0047
C09	0,0014
*D01+ D01'	0,3228
*D02 + D02'	0,1753
*D03 + D03'	0,3137
*D04 + D04'	0,3307
D05	0,2316
D06	0,3012
E01	0,0287
F01	0,0927
G01	0,0658
G02	0,0304
H01	0,0876
J01	0,0142
J02	0,0324
J03	0,0068
K01	0,0160
K02	0,0081
L01	0,0662

Номер Примера	R232-STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
A01	0,0251
A02	0,0294
B01	0,4296
B02	0,0460
C01	0,2296
C02	0,0089
M01	0,5006
M02	0,2776
M03	0,1587
M04	0,3061
N01	0,9901
P01	0,2408
Q01	0,0032
R01	0,0328
S01	0,0115
T01	0,0277
U01	0,0044
U02	0,0516
U03	0,0298
U04	0,0344
V01	0,0069
Соединение W-7	0,0334
W01	0,1724
W02	0,0675
X01	0,0006
Y01	0,0272
Z01	0,0002
AA01	0,1342
AB01	0,0236
AC01	0,0002

Номер Примера	R232-STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
A01	0,0251
A02	0,0294
B01	0,4296
B02	0,0460
C01	0,2296
C02	0,0089
AC02	0,0004
AD01	0,0022
AD02	0,0040
AE01	0,0026
AF01	0,1378
AF02	0,0115
AG01	0,0083
AH01	0,1841

* Соединения, отмеченные таким образом, были получены в виде смеси региоизомеров, как указано в разделе «Примеры» выше, и протестированы в биологических анализах *in vitro* в таком виде.

Таблица 1А

Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
YY01	>0,9901	YY13	0,4309	YY25	0,2118
YY02	0,0848	YY14	0,4839	YY26	0,1950
YY03	0,1090	YY15	0,3287	YY27	0,4896
YY04	>0,6384	YY16	0,3687	YY28	0,1416
YY05	0,3962	YY17	0,3756	YY29	0,0202
YY06	0,0471	YY18	0,4365	YY30	0,0416
YY07	0,3371	YY19	0,1753	YY31	0,1571
YY08	0,3732	YY20	0,1712	YY32	0,0072

Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
YY01	>0,9901	YY13	0,4309	YY25	0,2118
YY02	0,0848	YY14	0,4839	YY26	0,1950
YY03	0,1090	YY15	0,3287	YY27	0,4896
YY04	>0,6384	YY16	0,3687	YY28	0,1416
YY09	0,1415	YY21	>0,8914	YY33	0,1641
YY10	0,2371	YY22	0,4909	YY34	0,0842
YY11	0,5295	YY23	0,4568	YY35	0,1080
YY12	0,7216	YY24	0,3540		

Таблица 1В

Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
ZZZ001	>0,9901	ZZZ045	>0,9000	ZZZ089	0,9166
ZZZ002	>0,9901	ZZZ046	>0,9901	ZZZ090	>0,9901
ZZZ003	>0,9901	ZZZ047	>0,0900	ZZZ091	0,8306
ZZZ004	>0,0900	ZZZ048	0,9122	ZZZ092	0,9685
ZZZ005	>0,9901	ZZZ049	>0,9000	ZZZ093	>0,9901
ZZZ006	>0,9901	ZZZ050	>0,9901	ZZZ094	0,5500
ZZZ007	0,8501	ZZZ051	0,1912	ZZZ095	0,7734
ZZZ008	>0,9901	ZZZ052	>0,9901	ZZZ096	0,8609
ZZZ009	0,9466	ZZZ053	>0,9901	ZZZ097	0,6614
ZZZ010	>0,9901	ZZZ054	>1,8861	ZZZ098	0,5412
ZZZ011	>0,2703	ZZZ055	>0,9901	ZZZ099	0,7235
ZZZ012	0,1896	ZZZ056	>0,9901	ZZZ100	0,8418
ZZZ013	>0,9901	ZZZ057	>0,9901	ZZZ101	0,5093
ZZZ014	>0,9901	ZZZ058	>0,9901	ZZZ102	0,9002

Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
ZZZ001	>0,9901	ZZZ045	>0,9000	ZZZ089	0,9166
ZZZ002	>0,9901	ZZZ046	>0,9901	ZZZ090	>0,9901
ZZZ003	>0,9901	ZZZ047	>0,0900	ZZZ091	0,8306
ZZZ004	>0,0900	ZZZ048	0,9122	ZZZ092	0,9685
ZZZ005	>0,9901	ZZZ049	>0,9000	ZZZ093	>0,9901
ZZZ006	>0,9901	ZZZ050	>0,9901	ZZZ094	0,5500
ZZZ007	0,8501	ZZZ051	0,1912	ZZZ095	0,7734
ZZZ008	>0,9901	ZZZ052	>0,9901	ZZZ096	0,8609
ZZZ009	0,9466	ZZZ053	>0,9901	ZZZ097	0,6614
ZZZ010	>0,9901	ZZZ054	>1,8861	ZZZ098	0,5412
ZZZ011	>0,2703	ZZZ055	>0,9901	ZZZ099	0,7235
ZZZ012	0,1896	ZZZ056	>0,9901	ZZZ100	0,8418
ZZZ015	>0,9901	ZZZ059	0,9482	ZZZ103	>0,9901
ZZZ016	0,8261	ZZZ060	0,5408	ZZZ104	0,8063
ZZZ017	>0,9901	ZZZ061	0,8822	ZZZ105	0,8791
ZZZ018	0,7482	ZZZ062	0,5427	ZZZ106	0,9438
ZZZ019	0,7259	ZZZ063	>0,9901	ZZZ107	>0,9901
ZZZ020	>0,9901	ZZZ064	>0,9901	ZZZ108	0,8504
ZZZ021	>0,9901	ZZZ065	0,9640	ZZZ109	0,9535
ZZZ022	0,4470	ZZZ066	>0,9901	ZZZ110	0,6226
ZZZ023	>0,9901	ZZZ067	0,5365	ZZZ111	0,8424
ZZZ024	>0,9901	ZZZ068	>0,9901	ZZZ112	>0,9901
ZZZ025	0,7137	ZZZ069	>0,9901	ZZZ113	0,7307
ZZZ026	>0,9901	ZZZ070	>0,9901	ZZZ114	0,9429
ZZZ027	>0,9901	ZZZ071	>0,9901	ZZZ115	0,8458
ZZZ028	>0,9901	ZZZ072	0,8349	ZZZ116	>0,9901
ZZZ029	0,5611	ZZZ073	0,6504	ZZZ117	0,8479
ZZZ030	0,8613	ZZZ074	>0,9901	ZZZ118	0,5381

Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)	Номер Примера	R232- STING SPA-IC50 Ki (мкМ)
ZZZ001	>0,9901	ZZZ045	>0,9000	ZZZ089	0,9166
ZZZ002	>0,9901	ZZZ046	>0,9901	ZZZ090	>0,9901
ZZZ003	>0,9901	ZZZ047	>0,0900	ZZZ091	0,8306
ZZZ004	>0,0900	ZZZ048	0,9122	ZZZ092	0,9685
ZZZ005	>0,9901	ZZZ049	>0,9000	ZZZ093	>0,9901
ZZZ006	>0,9901	ZZZ050	>0,9901	ZZZ094	0,5500
ZZZ007	0,8501	ZZZ051	0,1912	ZZZ095	0,7734
ZZZ008	>0,9901	ZZZ052	>0,9901	ZZZ096	0,8609
ZZZ009	0,9466	ZZZ053	>0,9901	ZZZ097	0,6614
ZZZ010	>0,9901	ZZZ054	>1,8861	ZZZ098	0,5412
ZZZ011	>0,2703	ZZZ055	>0,9901	ZZZ099	0,7235
ZZZ012	0,1896	ZZZ056	>0,9901	ZZZ100	0,8418
ZZZ031	>0,9901	ZZZ075	0,9612	ZZZ119	>0,9901
ZZZ032	0,9665	ZZZ076	0,9760	ZZZ120	0,9053
ZZZ033	0,5715	ZZZ077	>0,9901	ZZZ121	>0,9901
ZZZ034	>0,9901	ZZZ078	0,6413	ZZZ122	>0,9000
ZZZ035	>0,9901	ZZZ079	0,7853	ZZZ123	0,0633
ZZZ036	>0,9901	ZZZ080	>0,9901	ZZZ124	>0,0900
ZZZ037	0,7270	ZZZ081	>0,9901	ZZZ125	0,5118
ZZZ038	0,9278	ZZZ082	0,5012	ZZZ126	>0,9901
ZZZ039	>0,9901	ZZZ083	>0,2703	ZZZ127	0,4989
ZZZ040	>0,9901	ZZZ084	>0,0901	ZZZ128	0,5562
ZZZ041	>0,9901	ZZZ085	0,0442	ZZZ129	0,9521
ZZZ042	>0,9901	ZZZ086	>0,9901	ZZZ130	>0,9901
ZZZ043	>0,9901	ZZZ087	>0,9901	ZZZ131	>0,9901
ZZZ044	>0,9000	ZZZ088	>0,9901	ZZZ132	>0,9901

Фосфорилирование IRF3: THP-1 клеточный анализ ELISA (твердофазный)

иммуноферментный анализ)

Активация STING приводит к привлечению TBK1 (TANK-связывающая киназа 1) и фосфорилированию фактора транскрипции IRF3 перед индукцией интерферонов типа I. Клетки THP-1 (InvivoGen) выращивали в среде RPMI с 2 mM L-глутамином, 10% фетальной бычьей сывороткой и 0,5% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин). 10^4 клеток высевали в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. Серийно разведенные в средах соединения (конечное разведение 0,5% DMSO) добавляли к клеткам и инкубировали в течение дополнительных 3 часов. После инкубации планшеты центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 минут. Затем клетки лизировали в 100 мкл буфера RIPA и перемешивали на вихревой мешалке в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем 25 мкл лизата переносили в прозрачные полистирольные планшеты с высоким связыванием, которые были предварительно покрыты иммобилизованным мышинным антителом против IRF-3 человека (BD Pharmingen), и оставляли для инкубирования при 4°C в течение 16 часов. Затем планшеты промывали и инкубировали с кроличьим детекторным антителом к фосфо-IRF3 (Cell Signaling Technologies) в течение 1,5 часа при комнатной температуре. В заключение, связанное с пероксидазой хрена (HRP) вторичное антитело (Cell Signaling Technologies) добавляли за 30 минут до использования субстратного реагента Glo (R&D Systems) для генерации люминесцентного сигнала. Сигнал измеряли с использованием ридера для микропланшетов Perkin-Elmer Envision. Данные нормализовали к виду «% эффекта» с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно что он дает максимальный сигнал фосфорилированного IRF3, и отрицательным контролем служил DMSO. **Данные фосфорилирования IRF3 представлены в Таблице 2 и Таблице 2А.**

Таблица 2

Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)
A01	0,92
A02	6,68
B01	25,07
B02	8,00
C01	100,0

Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)
A01	0,92
A02	6,68
C02	0,16
C03	10,89
C04	0,25
C05	31,65
C06	96,68
C07	0,11
C08	0,14
C09	15,06
*D01 + D01'	89,60
*D02 + D02'	79,88
*D03 + D03'	43,88
*D04 + D04'	96,61
D05	20,23
D06	82,94
E01	0,64
F01	0,77
G01	6,52
G02	1,16
H01	10,84
J01	0,53
J02	3,60
J03	0,63
K01	0,17
K02	6,54
L01	3,09
M01	77,29
M02	16,58

Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)
A01	0,92
A02	6,68
M03	32,13
M04	27,97
N01	100,00
P01	75,62
Q01	0,12
R01	1,71
S01	1,30
T01	0,98
U01	0,40
U02	6,50
U03	2,82
U04	1,99
V01	0,89
Соединение W-7	1,50
W01	9,17
W02	2,32
X01	0,34
Y01	7,10
Z01	0,06
AA01	11,82
AB01	3,75
AC01	0,02
AC02	0,34
AD01	0,08
AD02	0,06
AE01	0,20
AF01	5,95

Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)
A01	0,92
A02	6,68
AF02	2,26
AG01	0,24
АН01	>11,11

* Соединения, отмеченные таким образом, были получены в виде смеси региоизомеров, как указано в разделе «Примеры» выше, и протестированы в биологических анализах *in vitro* в таком виде.

Таблица 2А

Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)	Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)	Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)
YY01	>100,00	YY13	>100,00	YY25	>33,33
YY02	>100,00	YY14	>100,00	YY26	>33,33
YY03	>100,00	YY15	>100,00	YY27	>33,33
YY04	>100,00	YY16	>100,00	YY28	>33,33
YY05	>100,00	YY17	>100,00	YY29	>33,33
YY06	>100,00	YY18	>100,00	YY30	>13,30
YY07	>100,00	YY19	>100,00	YY31	>10,00
YY08	>100,00	YY20	>100,00	YY32	>11,11
YY09	>100,00	YY21	>100,00	YY33	>10,00
YY10	>100,00	YY22	>33,33	YY34	>10,00
YY11	>100,00	YY23	>33,33	YY35	>10,00
YY12	>100,00	YY24	>33,33		

Индукция интерферона-β: репортерная клеточная линия THP-1 ISG

Клетки THP-1 Lucia™ ISG (InvivoGen) экспрессируют репортерный ген секретируемой люциферазы «Lucia» под контролем IRF-индуцируемого составного промотора, состоящего из пяти элементов интерфероновой ответа. Клетки THP-1 Lucia™ ISG выращивали в среде RPMI с 2 мМ L-глутамина, 10% фетальной бычьей

сыворотки и 0,5% Pen-Strep. Для поддержания стабильной трансфекции присутствовали гигромицин В и зеоцин. 10^4 клеток высевали в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. 50 мкл серийно разведенных в средах соединений (конечное разведение 0,5% DMSO) инкубировали в течение дополнительных 24 часов. После инкубации планшеты центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 минут. 50 мкл супернатанта клеточной культуры из каждой лунки переносили в белый непрозрачный 96-луночный планшет. Один пакет порошка QUANTI-Luc™ (InvivoGen) готовили в 25 мл воды, свободной от эндотоксинов, и 100 мкл приготовленного теплого раствора QUANTI-Luc добавляли в каждую лунку, содержащую супернатант. Люминесцентный сигнал измеряли с использованием ридера для микропланшетов Perkin-Elmer Envision. Данные нормализовали к виду «% эффекта» с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно, что он дает максимальный сигнал люциферазы, и DMSO в качестве отрицательного контроля. Данные по индукции интерферона-β представлены в Таблице 3 и Таблице 3А.

Таблица 3

Номер Примера	Клетки THP-1 Lucia ISG IFN-β EC50 (мкМ)
A01	1,02
A02	7,48
B01	23,15
B02	6,33
C01	45,35
C02	0,18
C03	8,93
C04	0,24
C05	27,39
C06	92,75
C07	0,11
C08	0,13
C09	12,30
*D01 + D01'	95,59
*D02 +D02'	82,94

Номер Примера	Клетки THP-1 Lucia ISG IFN- β EC50 (мкМ)
A01	1,02
A02	7,48
B01	23,15
*D03+D03'	40,88
*D04+D04'	99,78
D05	19,85
D06	100,00
E01	0,65
F01	0,68
G01	6,43
G02	1,18
H01	7,17
J01	0,51
J02	2,76
J03	0,76
K01	0,18
K02	5,24
L01	3,25
M01	81,85
M02	22,55
M03	28,50
M04	28,64
N01	76,90
P01	100,00
Q01	0,14
R01	2,10
S01	2,30
T01	1,46
U01	0,49
U02	6,20

Номер Примера	Клетки THP-1 Lucia ISG IFN- β EC50 (мкМ)
A01	1,02
A02	7,48
B01	23,15
U03	2,52
U04	1,85
V01	0,59
Соединение W-7	1,87
W01	11,61
W02	2,46
X01	0,38
Y01	7,34
Z01	0,05
AA01	13,17
AB01	5,01
AC01	0,01
AC02	0,18
AD01	0,08
AD02	0,06
AE01	0,16
AF01	5,22
AF02	1,95
AG01	0,34
AH01	6,25

* Соединения, отмеченные таким образом, были получены в виде смеси региоизомеров, как указано в разделе «Примеры» выше, и протестированы в биологических анализах *in vitro* в таком виде.

Таблица 3А

Номер Примера	Клетки THP- 1 Lucia ISG IFN- β EC50 (мкМ)	Номер Примера	Клетки THP- 1 Lucia ISG IFN- β EC50 (мкМ)	Номер Примера	Клетки THP- 1 Lucia ISG IFN- β EC50 (мкМ)
YY01	>100,00	YY13	>100,00	YY25	>33,33
YY02	>100,00	YY14	>100,00	YY26	>33,33
YY03	>100,00	YY15	>100,00	YY27	>33,33
YY04	>100,00	YY16	>100,00	YY28	>33,33
YY05	>100,00	YY17	>100,00	YY29	>33,33
YY06	>100,00	YY18	>100,00	YY30	>33,33
YY07	>100,00	YY19	>100,00	YY31	>13,30
YY08	>100,00	YY20	>100,00	YY32	>10,00
YY09	>100,00	YY21	>100,00	YY33	>11,11
YY10	>100,00	YY22	>33,33	YY34	>10,00
YY11	>100,00	YY23	>33,33	YY35	>10,00
YY12	>100,00	YY24	>100,00		

Анализ фосфо-IRF3 и IFN β на клетках PBMC

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из препарата лейкопак свежей цельной крови человека (StemCell Technologies, Кембридж, Массачусетс, США). Кровь смешивали с равными объемами забуференного фосфатом солевого раствора (PBS) с 2%-ной фетальной бычьей сывороткой (FBS) (PBS + 2% FBS), наносили слоями поверх среды с градиентом плотности LymphoprepTM и центрифугировали для отделения PBMC. PBMC замораживали в стандартной среде для криоконсервации клеток и подвергали оттаиванию перед использованием по мере необходимости в экспериментах. Для всех описанных здесь исследований использовали одного донора-человека, подтвержденного как дикий тип в отношении STING.

Для анализа гомогенной флуоресценции с разрешением по времени (HTRF) IFN β 400 тыс. PBMC/лунку высевали в среду RPMI и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. Соединения серийно разбавляли в среде (конечная концентрация 0,5% DMSO) и инкубировали с PMBC в течение дополнительных 4 часов. После инкубации планшеты центрифугировали при 1500 g в течение 5 мин и собирали среду для анализа IFN β HTRF (ссылка на продукт 62HIFNBPEG, Cisbio US, Бедфорд, Массачусетс, США). 14 мкл

среды смешивали с 6 мкл реагента для реакции с антителами (Cisbio US, Бедфорд, Массачусетс, США), а затем объединяли с антителами для анализа в соотношении 2:1. Антитела инкубировали со средой в течение ночи при 4°C и измеряли сигнал FRET на ридере для микропланшетов BMG Pherastar (соотношение 665 нм/620 нм). Данные нормализовали к виду «% эффекта» с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно, что он дает максимальный сигнал IFN β , и DMSO в качестве отрицательного контроля. Результаты показаны в Таблице 4 ниже.

Для анализа фосфо-IRF3 400 тыс. PBMC/лунку высевали в среду RPMI и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. Соединения серийно разбавляли в среде (конечная концентрация 0,5% DMSO) и инкубировали с PMBC в течение дополнительных 4 часов. Затем клетки лизировали в 50 мкл буфера RIPA и встряхивали в течение 30 минут при 4°C. Затем 25 мкл лизата переносили на прозрачные полистироловые планшеты High Bind, которые предварительно были покрыты иммобилизованным мышинным антителом против IRF-3 человека (BD Pharmingen), и оставляли для инкубирования при 4°C в течение 16 часов. Затем планшеты промывали и инкубировали с кроличьим детекторным антителом к фосфо-IRF3 (Cell Signaling Technologies) в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Наконец, связанное с HRP вторичное антитело (Cell Signaling Technologies) добавляли на 30 минут до того, как использовать реагент субстрата Glo (R&D Systems) для генерирования люминесцентного сигнала. Сигнал измеряли с помощью ридера для микропланшетов Perkin-Elmer Envision. Данные нормализовали к виду «% эффекта» с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно, что он дает максимальный сигнал фосфорилированного IRF3, и DMSO в качестве отрицательного контроля. Результаты показаны в Таблице 4 ниже.

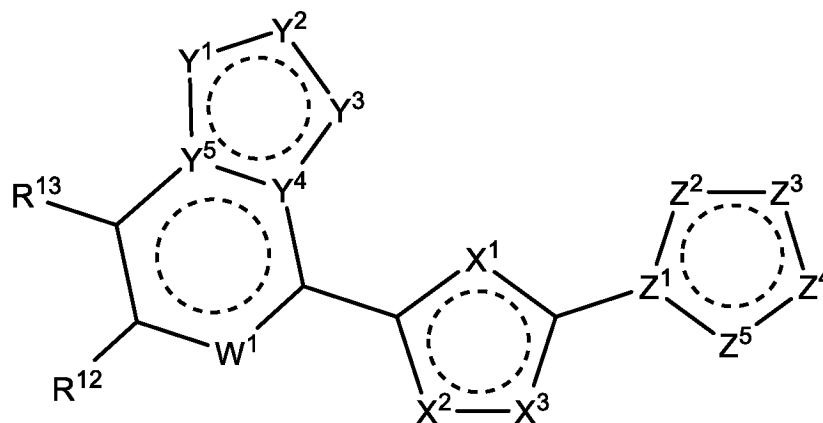
Таблица 4

Номер Примера	PBMC STING:PBMC донор# 110040898 фосфо-IRF3	PBMC STING:PBMC донор# 110040898 IFN β HTRF
	GMean EC50 (мкМ)	GMean EC50 (мкМ)
C02	0,051	0,076
C07	0,031	0,053
G01	0,673	0,890

Номер Примера	PBMC STING:PBMC донор# 110040898 фосфо-IRF3 GMean EC50 (мкМ)	PBMC STING:PBMC донор# 110040898 IFNB HTRF GMean EC50 (мкМ)
C02	0,051	0,076
K02	11,466	1,769
R01	0,404	0,431
U01	0,025	0,029
W01	0,358	-
Z01	0,022	0,032
AC01	0,008	0,016
AC02	-	0,111

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или фармацевтически приемлемая соль его, где

каждый  в кольце независимо представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероароматическом кольце и три конъюгированные двойные связи в шестичленном ароматическом или гетероароматическом кольце;

W¹ выбран из CR¹¹ и N;

X¹ выбран из CR¹, C(R¹)₂, N, NR¹, O и S;

X² выбран из CR², C(R²)₂, N, NR², O и S;

X³ выбран из CR³, C(R³)₂, N, NR³, O и S;

где два или три из X¹, X² и X³ независимо выбраны из N, NR¹, NR², NR³, O и S; и

где по меньшей мере один из X¹, X² и X³ выбран из N, NR¹, NR² и NR³;

Y¹ выбран из N, NR⁴, O, S, CR⁴ и C(R⁴)₂;

Y² выбран из N, NR⁵, O, S, CR⁵ и C(R⁵)₂;

Y³ выбран из N, NR⁶, O, S, CR⁶ и C(R⁶)₂;

Y⁴ выбран из C и N;

Y⁵ выбран из C и N;

где по меньшей мере один и не более чем два из Y¹, Y² и Y³ независимо выбраны из N, NR⁴, NR⁵ и NR⁶;

где, когда один из Y⁴ или Y⁵ представляет собой N, другой из Y⁴ или Y⁵

представляет собой C;

Z^1 выбран из C и N;

Z^2 выбран из N, NR^8 и CR^8 ;

Z^3 выбран из N, NR^9 и CR^9 ;

Z^4 выбран из N, NR^{10} и CR^{10} ;

Z^5 выбран из N, NR^7 и CR^7 ;

где два или три из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо выбраны из N, NR^7 , NR^8 , NR^9 и NR^{10} ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR и C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$, C_1 - C_8 алкилен-OR и C_1 - C_8 алкилен- $O-P(O)(OH)_2$;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$ и C_1 - C_8 алкилен- $O-P(O)(OH)_2$;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, -OR, -NRR, C_1 - C_8 алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, - $C(O)OR$, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$, 3-10-членный гетероцикл, C_1 - C_8 алкилен-3-10-членный гетероцикл, возможно замещенный одним 3-10-членным гетероциклом, (C_3-C_{10}) -циклоалкил и C_1 - C_8 алкилен- (C_3-C_{10}) -циклоалкил;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, OR, C_1 - C_8 алкила, -NRR, групп C_1 - C_8 алкилен-NRR, - $C(O)OR$, C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$, 3-10-членный гетероцикл, C_1 - C_8 алкилен-3-10-членный гетероцикл, возможно замещенный одним 3-10-членным гетероциклом, и C_1 - C_8 алкилен-OR;

каждый R^6 представляет собой H;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид или NH_2 ;

R^8 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, возможно замещенного одним или двумя -NRR или -OR, групп C_1 - C_8 алкилен- $C(O)OR$ и C_1 - C_8 алкилен- SO_2R ;

R^9 представляет собой H;

R^{10} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, возможно замещенного одним или двумя -OR, и галогена;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, -OR и галогена;

R^{12} представляет собой - $C(O)N(R)_2$ или - $C(O)NHR$;

R^{13} представляет собой H;

каждый R независимо выбран из группы, состоящей из H или C₁-C₈алкила, или C₁-C₈галогеналкила, или два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членного гетероцикла, где указанный 3-10-членный гетероцикл содержит один, два или три атома, выбранные из N, O и S; и

где, когда два R вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, объединены с образованием группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членного гетероцикла, указанные -(C₃-C₁₀)циклоалкил или 3-10-членный гетероцикл возможно замещены одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₈алкила, гидроксигруппы, C₁-C₈алкокси, группы -(C₃-C₁₀)циклоалкил, 3-10-членного гетероцикла, галогена и циано.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый R¹ независимо представляет собой H.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 или 2, где каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂NH₂, CH(NH₂)CH₃ и CH₂NH(CH₃).

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из H и CH₂OPO(OH)₂.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из CH₃, CH₂CH₃, (CH₂)₃OH, CH₂CH(CH₂OH)₂, (CH₂)₂N(CH₃)CH₂CF₃, групп (CH₂)₂-(N-морфолинил), (CH₂)₃-(N-морфолинил), CH(CH₃)CH₂-(N-морфолинил), (CH₂)₂-(N-2,6-диметилморфолинил), (CH₂)₂-(N-2,5-диметил-морфолинил), (CH₂)₂-(N-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил), (CH₂)₂-(N-4-циано-пиперидинил), (CH₂)₂-(N-4,4-дифтор-пиперидинил), (CH₂)₂-(N-2-фтор-азетидинил), CH₂-(2-азетидинил-N-тетрагидропиранил) и CH₂C(O)OH.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂N(CH₃)(CH₂CF₃), групп (CH₂)₂-(N-морфолинил), (CH₂)₃-(N-морфолинил), (CH₂)₂-(N-2,6-диметил-морфолинил) и CH₂-(2-азетидинил-N-тетрагидропиранил).

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где R⁷ выбран из группы, состоящей из H, фтора, хлора, OH и NH₂.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где R⁸ выбран из группы, состоящей из CH₃, CH₂CH₃, (CH₂)₃NH₂, (CH₂)₂OH, (CH₂)₃OH и

$(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

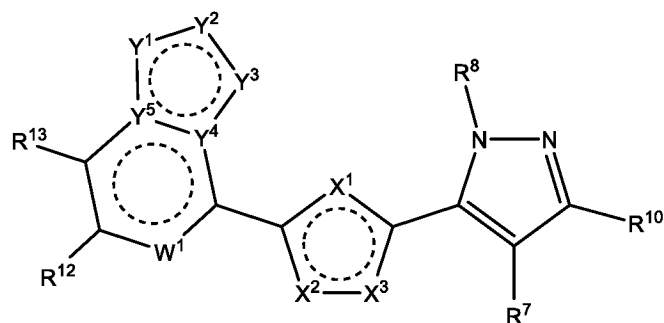
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где R^{10} выбран из группы, состоящей из CH_3 и CH_2OH .

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где R^{11} выбран из группы, состоящей из H и фтора.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где R^{12} представляет собой $-\text{CONH}_2$.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где каждый R независимо выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2FCF_3 .

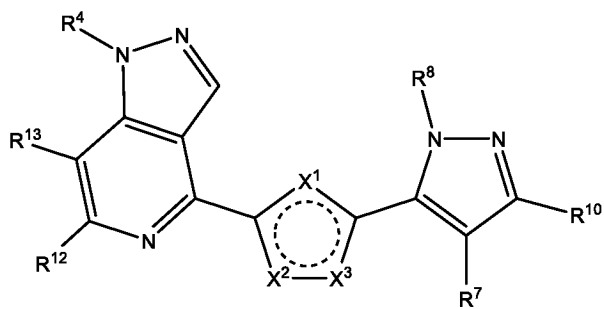
13. Соединение по любому из пп. 1-12 формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль.

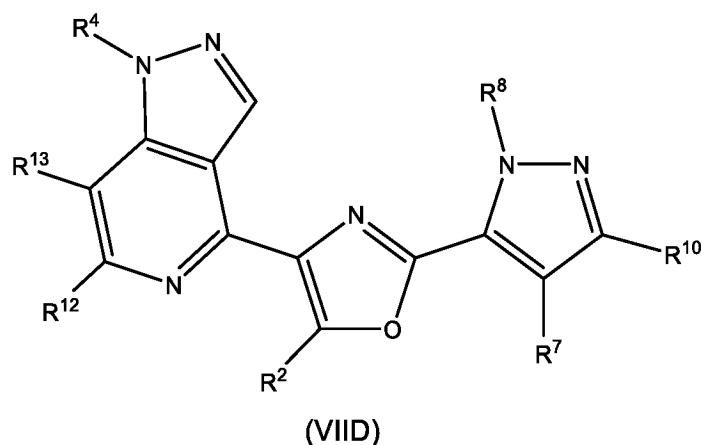
14. Соединение по любому из пп. 1-13 формулы (VII)



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 формулы (VIID)



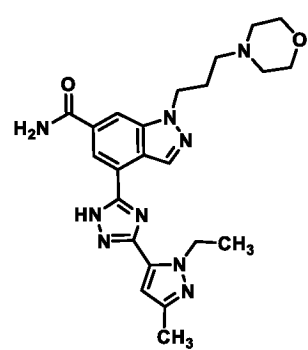
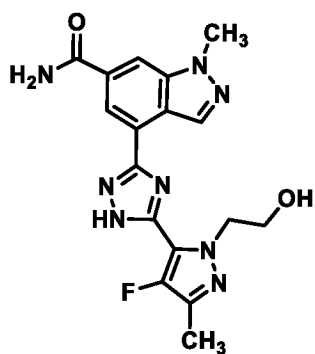
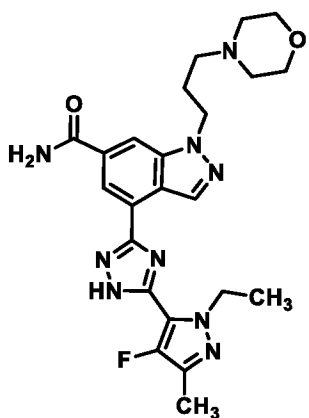
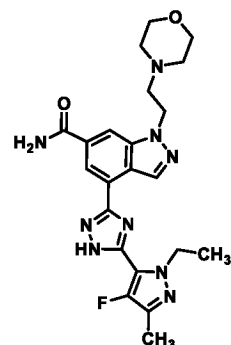
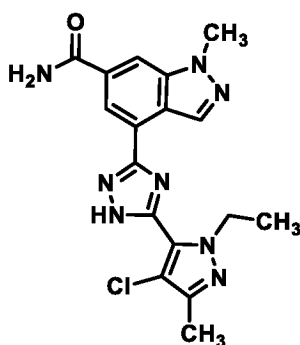
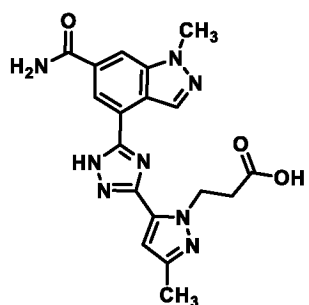
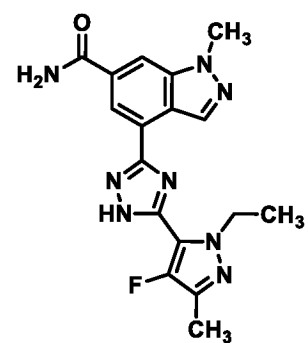
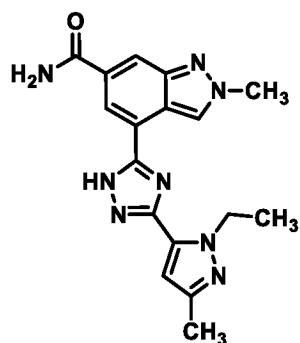
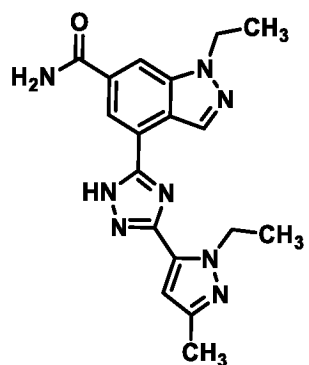
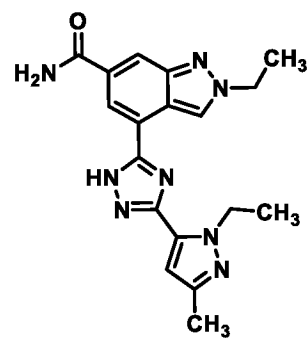
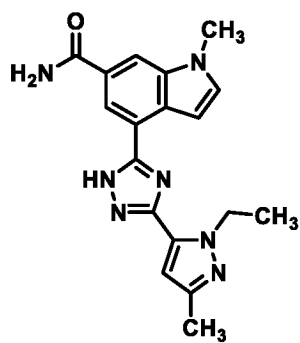
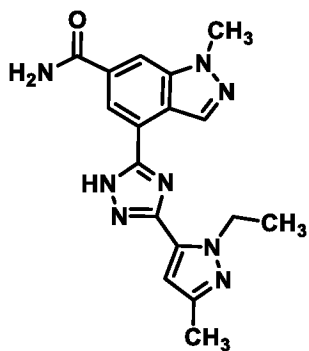
или его фармацевтически приемлемая соль.

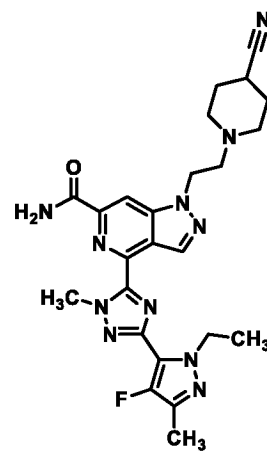
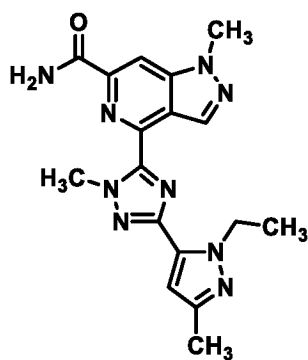
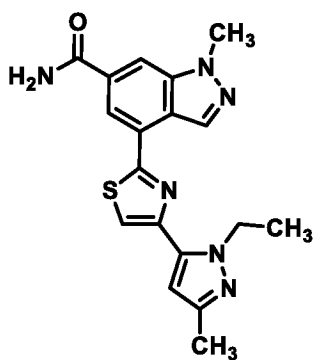
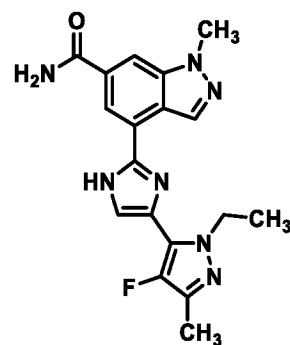
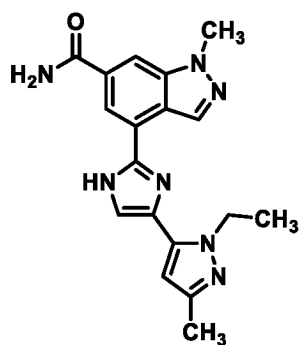
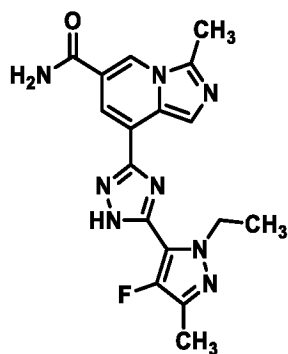
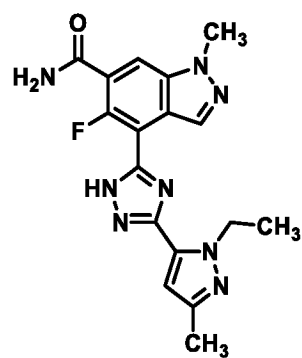
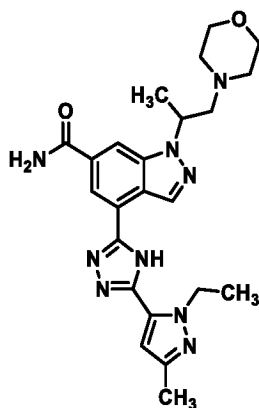
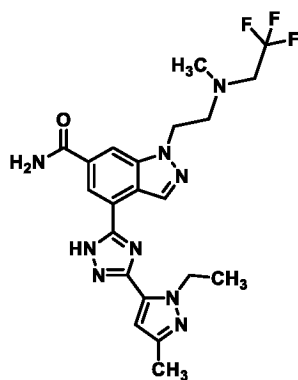
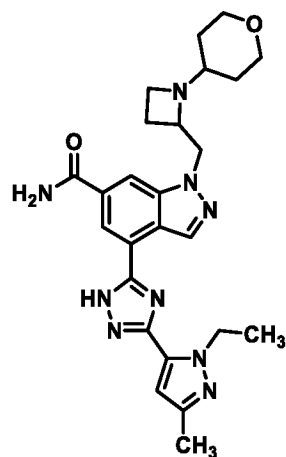
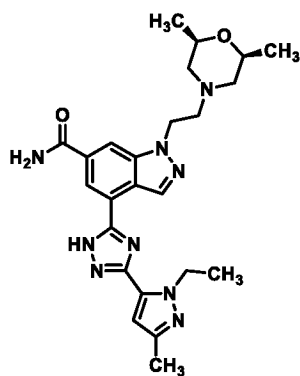
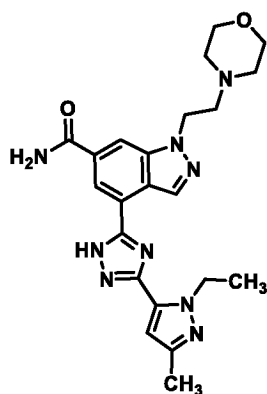
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль конкурентно связывается со STING (стимулятор генов интерферона) с *in vitro* K_i менее чем 0,750 мкМ, предпочтительно менее чем примерно 0,500 мкМ, более предпочтительно менее чем примерно 0,250 мкМ и, еще более предпочтительно, менее чем примерно 0,100 мкМ.

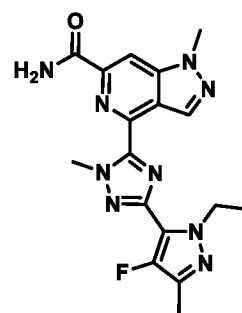
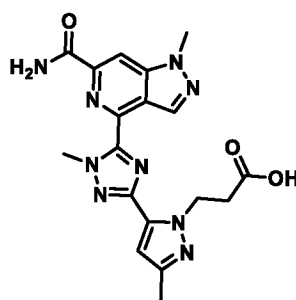
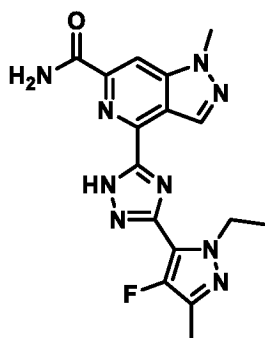
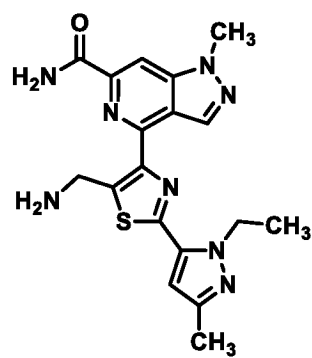
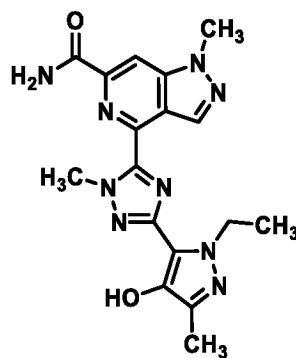
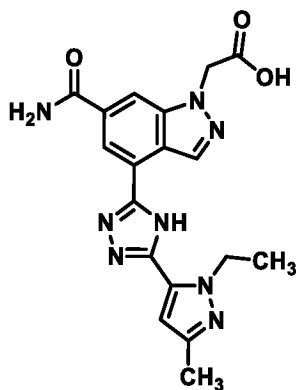
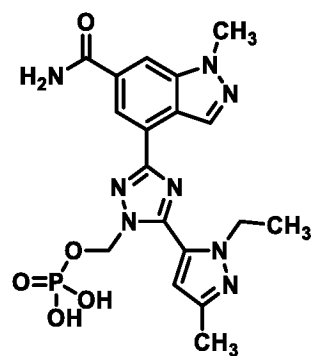
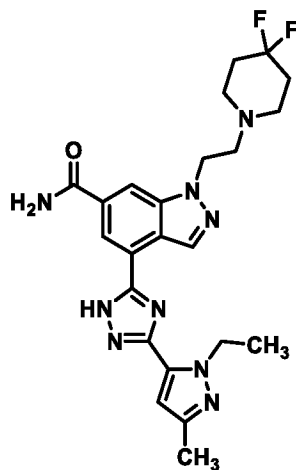
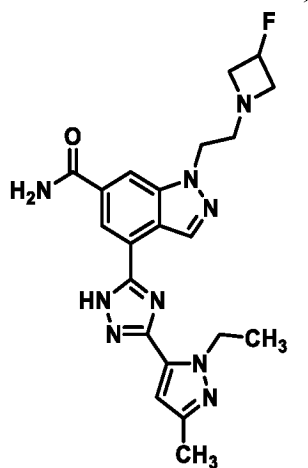
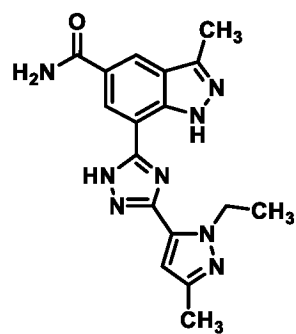
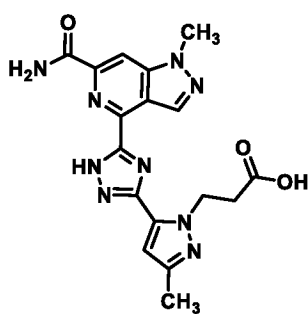
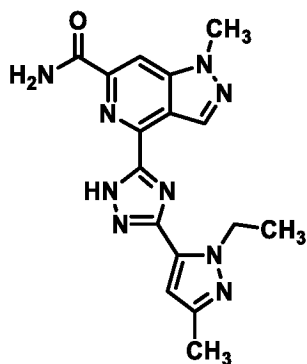
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль активирует STING с *in vitro* EC_{50} примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и, наиболее предпочтительно, примерно 10 мкМ или менее, при измерении посредством мониторинга фосфорилирования IRF3 (регуляторного фактора интерферона 3).

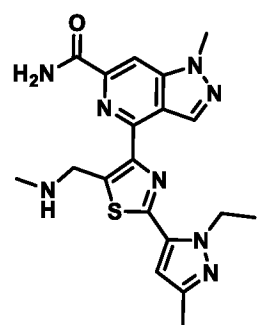
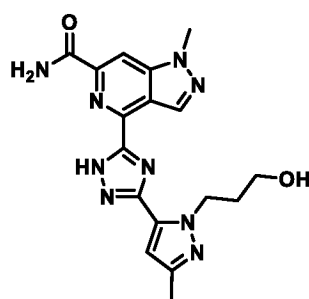
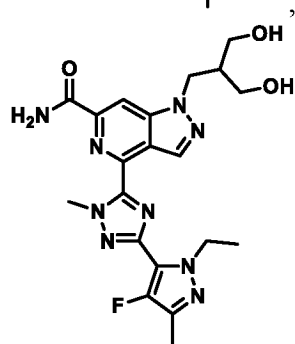
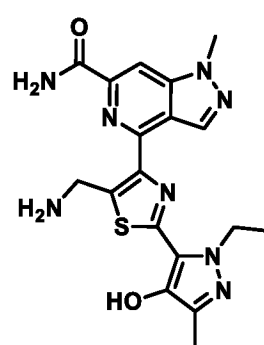
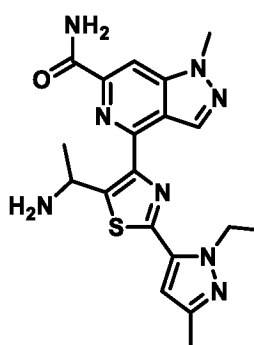
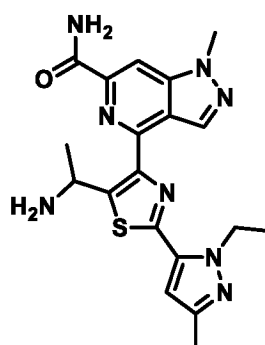
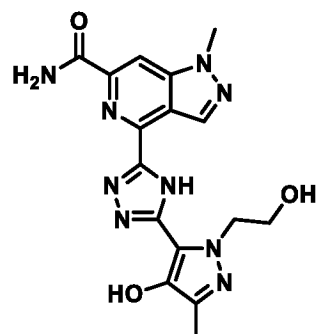
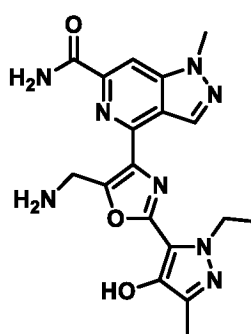
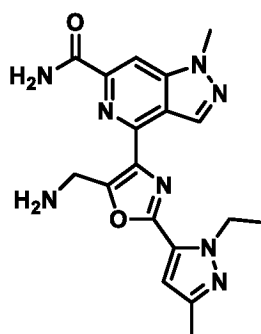
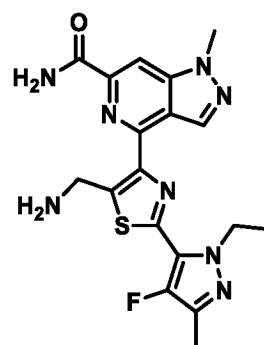
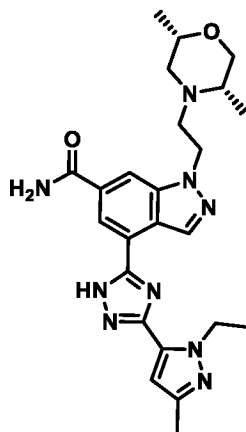
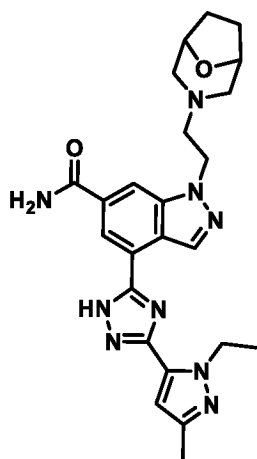
18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль активирует STING с *in vitro* EC_{50} примерно 100 мкМ или менее, предпочтительно примерно 50 мкМ или менее, более предпочтительно примерно 20 мкМ или менее и, наиболее предпочтительно, примерно 10 мкМ или менее, при измерении посредством мониторинга индукции интерферона- β .

19. Соединение, выбранное из:









20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-19 и фармацевтически

приемлемый носитель.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-19, где указанное соединение является компонентом конъюгата антитело-лекарственное средство.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-19, где указанное соединение является компонентом системы доставки на основе частиц.

23. Способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-19.

24. Способ по п. 23, где аномальный рост клеток представляет собой рак.

25. Способ по п. 24, где рак представляет собой рак легкого, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак ободочной кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечноклеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола мозга или аденому гипофиза.

26. Способ по п. 25, где рак представляет собой рак мочевого пузыря.

27. Способ по любому из пп. 23-26, где млекопитающим является человек.

28. Способ по любому из пп. 23-27, включающий введение дополнительного терапевтического агента.

29. Способ по п. 28, где дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона, антагониста пути CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4), антитела к 4-1BB, антитела к PD-1 (белок программируемой клеточной смерти 1) и антитела к PD-L1 (лиганд белка программируемой клеточной смерти 1).

30. Способ повышения регуляции активности STING (стимулятор генов

интерферона) у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-19.

31. Способ увеличения уровней интерферона-бета у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-19.