

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **031243**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2018.12.28**

(21) Номер заявки  
**201691177**

(22) Дата подачи заявки  
**2014.12.03**

(51) Int. Cl. *C07D 498/16* (2006.01)  
*C07D 471/16* (2006.01)  
*A61K 31/4353* (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ СЕРИН/ТРЕОНИНКИНАЗ**

(31) **61/912,905**

(32) **2013.12.06**

(33) **US**

(43) **2016.10.31**

(86) **PCT/US2014/068452**

(87) **WO 2015/085007 2015.06.11**

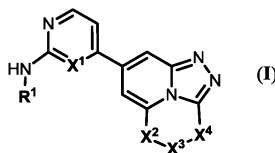
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Колесников Александр, До Стивен  
(US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) WO-A1-2013130976  
US-A1-2010093718  
EP-A1-2002836

(57) Соединения, имеющие формулу (I), где R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> определены в настоящем описании, являются ингибиторами киназы ERK. Также предложены композиции и способы лечения гиперпролиферативных расстройств.

**B1****031243****031243****B1**

### Родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/912905, поданной 6 декабря 2013 г., которая включена в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим серин/треонинкиназы и подходящим для применения в лечении гиперпролиферативных и неопластических заболеваний посредством ингибирования путей передачи сигнала, которые обычно являются сверхактивными или сверхэкспрессируемыми в раковых тканях. Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой селективные ингибиторы ERK (киназы, регулируемой внеклеточными сигналами). Также настоящее изобретение относится к способам лечения раковых или гиперпролиферативных заболеваний при помощи соединений согласно настоящему изобретению.

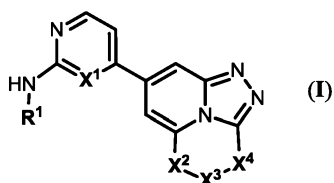
### Уровень техники

Процессы, связанные с ростом, прогрессированием и метастазированием опухолей, опосредованы сигнальными путями, активированными в раковых клетках. Путь ERK играет центральную роль в регуляции роста клеток млекопитающих, перенаправляя внеклеточные сигналы от лигандсвязанных рецепторных тирозинкиназ клеточной поверхности (RTK), таких как семейство erbB, рецепторные тирозинкиназы PDGF, FGF и VEGF. Активация RTK вызывает каскад событий фосфорилирования, которые начинаются с активации Ras. Активация Ras приводит к вовлечению и активации Raf, серин-треонинкиназы. Затем активированная Raf фосфорилирует и активирует MEK1/2, которая затем фосфорилирует и активирует ERK1/2. При активации ERK1/2 фосфорилирует несколько целей, расположенных ниже по каскаду взаимодействия, участвующих во множестве клеточных событий, в том числе изменениях цитоскелета и активации транскрипции. Путь ERK/MAPK является одним из главных путей пролиферации клеток, и считается, что указанный путь ERK/MAPK часто активируется при многих опухолях. Гены Ras, расположенные выше по каскаду, чем ERK1/2, подвержены мутациям при нескольких видах рака, включая колоректальный рак, меланому, опухоли молочных и поджелудочной желез. Высокая активность Ras сопровождается повышенной активностью ERK при многих опухолях человека. Кроме того, мутации BRAF, серин-треонинкиназы семейства Raf, связаны с повышенной активностью киназы. Мутации BRAF были выявлены при меланоме (60%), раке щитовидной железы (более 40%) и колоректальном раке. Данные наблюдения показывают, что сигнальный путь ERK1/2 является перспективным для противораковой терапии широкого спектра опухолей человека (M. Hohno and J. Pouyssegur, Prog. in Cell Cycle Res. 2003, 5:219).

Следовательно, низкомолекулярные ингибиторы активности ERK (т.е. активности ERK1 и/или ERK2) подходят для применения в лечении широкого спектра раковых заболеваний, таких как, например, меланома, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак легкого, рак молочной железы и рак яичника. Такое решение предложено в настоящем изобретении.

### Краткое описание изобретения

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение согласно формуле (I), в котором:



$X^1$  представляет собой N или CH;

$X^2$  представляет собой  $NR^a$ , O или S;

$X^3$  представляет собой  $(CR_2^4)_{1-3}$ ,  $CH_2NR^b$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)NR^b$  или  $C(=O)O$  при условии что, когда

$X^3$  представляет собой  $CH_2NR^b$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 6,7,8,9-тетрагидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен,

$X^3$  представляет собой  $C(=O)NR^b$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он,

$X^3$  представляет собой  $CH_2C(=O)$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он, и

$X^3$  представляет собой  $C(=O)O$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 6H-8-окса-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(9H)-он;

$X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$  или  $NR^3$  при условии что, когда  $X^4$  представляет собой  $NR^3$ ,  $X^2$  представляет собой  $NR^a$  и  $X^3$  представляет собой  $C(=O)$ ;

$R^1$  представляет собой (i) 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклический фрагмент или (ii) необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарильный фрагмент;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

- (a) C<sub>1-10</sub>алкила,
- (b) C<sub>1-10</sub>алкенила,
- (c) C<sub>1-10</sub>галогеналкила,
- (d) C<sub>3-7</sub>циклоалкила или C<sub>3-7</sub>циклоалкил-C<sub>1-6</sub>алкила,
- (e) C<sub>3-7</sub>галогенциклоалкила или C<sub>3-7</sub>галогенциклоалкил-C<sub>1-6</sub>алкила,
- (f) C<sub>1-10</sub>гидроксиалкила или C<sub>1-10</sub>дигидроксиалкила,
- (g) C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкила,
- (h) C<sub>1-3</sub>алкилтио-C<sub>1-6</sub>алкила,
- (i) C<sub>1-10</sub>цианоалкила,
- (j) фенила, фенил-C<sub>1-3</sub>алкила, фенокси или бензилокси-C<sub>1-3</sub>алкила,

(к) гетероарила, гетероарил-C<sub>1-3</sub>алкила или гетероарилокси, где указанный гетероарильный фрагмент выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоазазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пирид-2(1H)-она и 1-алкилпирид-2(1H)-она, и каждый указанный гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксидила, оксида, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, циано, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и C<sub>1-6</sub>алкила, причем указанный C<sub>1-6</sub>алкил независимо необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксидила или C<sub>1-6</sub>алкокси; и

(l) фенилтио или фенилтио-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> в каждом случае независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил,

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения;

где любой фенильный фрагмент необязательно замещен одним или более из галогена, циано, гидроксидила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или C<sub>1-6</sub>алкила, причем указанный C<sub>1-6</sub>алкил независимо необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, оксо, гидроксидила или C<sub>1-6</sub>алкокси; и

каждый циклоалкил независимо необязательно замещен 1-3 группами галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси или C<sub>1-6</sub>галогеналкокси.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле (I) пациенту, нуждающемуся в этом. Соединение формулы (I) можно вводить отдельно или совместно по меньшей мере с одним другим антигиперпролиферативным или химиотерапевтическим соединением.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования активности протеинкиназы ERK в клетке, включающему воздействие на клетку соединением согласно формуле (I) в количестве, эффективном для уменьшения или устранения активности киназы ERK.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (I) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения ракового или гиперпролиферативного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к соединениям согласно формуле 1, причем указанное соединение выбрано из:

4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

(R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

(S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он;

9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;

(S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;

(R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;

4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин; или

(S)-4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения согласно формуле (I), причем указанное соединение выбрано из:

4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

(R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

(S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он;

9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;

(S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;

(R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;

4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин; или

(S)-4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

или фармацевтически приемлемой соли указанных соединений,  
и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

### Подробное описание изобретения

Формы единственного числа объекта в контексте настоящего описания относятся к одному или более таким объектам; например соединение относится к одному или более соединениям или по меньшей мере одному соединению. Таким образом, формы единственного числа, "один или более" и "по меньшей мере один", в настоящем описании могут использоваться взаимозаменяемо.

Фраза "как определено выше в настоящем описании" относится к широкому определению для каждой группы, приведенному в разделе "Краткое описание изобретения", или широкому пункту формулы изобретения. Во всех других вариантах реализации, приведенных ниже, заместители, которые могут присутствовать в каждом варианте реализации и которые не определены однозначно, имеют широкое определение, приведенное в разделе "Краткое описание изобретения".

В контексте настоящего описания как в переходной фразе, так и в формуле изобретения термины "включают (включает)", "содержат (содержит)" и "включающий" ("содержащий") следует интерпретировать как имеющие открытое значение. То есть термины следует интерпретировать синонимично фразам "имеющим по меньшей мере" или "включающим (содержащим) по меньшей мере". При использовании в контексте способа термин "включающий" обозначает, что способ включает, по меньшей мере, перечисленные стадии, но может включать дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения или композиции термин "содержащий" означает, что указанное соединение или композиция содержат, по меньшей мере, перечисленные части или компоненты, но могут также содержать дополнительные части

или компоненты.

Термин "независимо" в контексте настоящего описания использован для обозначения того, что переменная используется в любом конкретном случае безотносительно присутствия или отсутствия переменной, имеющей то же или другое определение в рамках того же соединения. Таким образом, в соединении, в котором R" встречается дважды и определен как "независимо углерод или азот", оба R" могут представлять собой водород, оба R" могут представлять собой азот или один R" может представлять собой водород, а другой - азот.

Когда любая переменная (например, R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, Ar, X<sup>1</sup> или Het) встречается более одного раза в любом фрагменте или формуле, изображающем и описывающем соединения, использованные или заявленные в настоящем изобретении, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Также комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие соединения приводят к образованию стабильных соединений.

Символы "\*" в конце связи или "~~~~~", проведенная через связь, относятся к месту присоединения функциональной группы или другого химического фрагмента к остальной части молекулы, частью которой они являются. Таким образом, например:



Связь, изображенная внутри системы колец (в отличие от соединения при явной вершине) обозначает, что указанная связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов кольца.

Термин "необязательный" или "необязательно" в контексте настоящего описания обозначает, что описываемое далее событие или обстоятельство может, но необязательно должно, иметь место и что указанное описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно не имеет места. Например, "необязательно замещены" означает, что указанный необязательно замещенный фрагмент может включать атом водорода или заместитель.

Термин "примерно" в контексте настоящего описания обозначает приблизительно, порядка, ориентировочно или около. Когда термин "примерно" использован вместе с числовым диапазоном, он изменяет такой диапазон путем расширения его границ выше и ниже обозначенных числовых значений. В целом, термин "примерно" в контексте настоящего описания использован для изменения числового значения примерно на 20% выше и ниже указанного значения.

В контексте настоящего описания предполагается, что указание числового диапазона значений переменной свидетельствует о возможности осуществления настоящего изобретения при значениях переменной, равных любому из значений из указанного диапазона. Таким образом, для переменной, которая, по существу, дискретна, такая переменная может быть равна любому целому значению указанного числового диапазона, включая его крайние значения. Сходным образом, для переменной, которая, по существу, непрерывна, такая переменная может быть равна любому фактическому значению указанного числового диапазона, включая его крайние значения. В качестве примера переменная, которая описана как имеющая значения от 0 до 2, может быть равна 0, 1 или 2 в случае переменных, являющихся, по существу, дискретными, и может быть равна 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 или любому другому фактическому значению в случае переменных, являющихся, по существу, непрерывными.

Соединения формулы (I) проявляют таутомерию. Таутомерные соединения могут существовать в виде двух или более взаимопревращаемых форм. Прототропные таутомеры образуются в результате миграции ковалентно связанного атома водорода между двумя атомами. В целом таутомеры существуют в равновесии, и попытки выделить отдельный таутомер обычно приводят к получению смеси, химические и физические свойства которой соответствуют смеси соединений. Положение равновесия зависит от химических свойств внутри молекулы. Например, у многих алифатических альдегидов и кетонов, таких как ацетальдегид, преобладает кетоформа, в то время как у фенолов преобладает енольная форма. Типичные прототропные таутомеры включают кето/енольные ( $-\text{C(=O)-CH}_2- \rightleftharpoons -\text{C(OH)=CH}_2-$ ), амидо/имидокислотные ( $-\text{C(=O)-NH}_2- \rightleftharpoons -\text{C(OH)=N}_2-$ ) и амидиновые ( $-\text{C(=NR)-NH}_2- \rightleftharpoons -\text{C(NHR)=N}_2-$ ) таутомеры. Последние две формы особенно типичны для гетероарильных и гетероциклических колец, и в настоящем изобретении охвачены все таутомерные формы соединений.

Соединения формулы (I) могут содержать кислотный или основной центр и образуют подходящие соли из кислот или оснований, которые являются нетоксичными и обладают сходной противовирусной активностью. Примеры солей неорганических кислот включают гидрохлорид, гидробромид, йодгидрат, хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, нитрат, фосфат, кислый фосфат. Примеры солей органических кислот включают ацетат, фумарат, памоат, аспартат, безилат, карбонат, бикарбонат, камсилат, D- и L-лактат, D- и L-тарtrat, эзилат, мезилат, малонат, оротат, глюцептат, метилсульфат, стеарат, глюкоуронат, 2-напсилат, тозилат, гибензат, никотинат, изетионат, малат, малеат, цитрат, глюконат, сукцинат, сахарат, бензоат, эзилат и памоат. Для обзора подходящих солей см. Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 и G.S. Paulekuhn et al. J. Med. Chem. 2007, 50:6665.









разбавителя.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения тяжести гиперпролиферативного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения согласно формуле (I), в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такие, как определено выше, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения тяжести гиперпролиферативного заболевания, выбранного из группы, состоящей из аденомы, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, эпидермальной карциномы, фолликулярной карциномы, рака мочеполовой системы, глиобластомы, болезни Ходжкина, рака органов головы и шеи, гепатомы, кератоакантомы, рака почки, крупноклеточной карциномы, лейкоemий, аденокарциномы легкого, рака легкого, заболеваний лимфатической системы, меланомы и немеланоцитарного рака кожи, миелодиспластического синдрома, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, рака яичника, папиллярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, саркомы, мелкоклеточного рака, рака яичка, тетракарцином, рака щитовидной железы и недифференцированной карциномы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения согласно формуле (I), в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такие, как определено выше, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения тяжести гиперпролиферативного заболевания, выбранного из группы, состоящей из меланомы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, колоректального рака, рака легкого, рака молочной железы и рака яичника у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения согласно формуле (I), в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такие, как определено выше, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения тяжести гиперпролиферативного заболевания, выбранного из группы, состоящей из острого миелобластного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, хронического миелолейкоза, множественной миеломы и миелоидного лейкоза у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения согласно формуле (I), в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такие, как определено выше, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или разбавителя.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения тяжести гиперпролиферативного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий совместное введение пациенту соединения согласно формуле (I), в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такие, как определено выше, и по меньшей мере одного другого применимого химиотерапевтического агента.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I), в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такие, как определено выше, для получения лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп. 1-29, в котором  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  и  $R^b$  такие, как определено выше, для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания.

В другом варианте реализации  $R^1$  выбран из необязательно замещенного гетероарила или гетероарил- $C_{1-6}$ алкила, причем указанный гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазола, пиридинила, пиридола, пиримидинила, пиазанила, пиазола, тиазолила, триазолила, N- $C_{1-6}$ алкилпиазолила и N- $C_{1-6}$ алкилтриазолила или гетероциклила, где указанный гетероциклил выбран из группы, состоящей из тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, оксетанила, пиперидинила, пирролидинила, морфолинила и N- $C_{1-6}$ алкилпиперидинила. В одном частном варианте реализации  $R^1$  выбран из 1-метил-1Н-пиазол-4-ила, 1-метил-1Н-пиазол-3-ила, 2-этил-2Н-пиазол-3-ила, 2-метил-2Н-пиазол-3-ила, 2-изопропил-2Н-пиазол-3-ила, 1-метил-1Н-пиазол-5-ила, 1-этил-1Н-пиазол-5-ила, 4-метилтиазол-2-ила, 1-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-ила, 2-метил-2Н-[1,2,3]-триазол-4-ила, 1-метил-1Н-[1,2,4]-триазол-5-ила, 1,3-диметил-1Н-пиазол-4-ила, 1,3,5-триметил-1Н-пиазол-4-ила, 1-метил-1Н-тетразол-5-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила, 5-метил-1,3,4-тиадиол-2-ила, оксетан-3-ила, 3-метилоксетан-3-ил, тетрагидропиран-4-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, тетрагидропиран-3-ила, 2-метилтетрагидропиран-4-ила, 2,2-диметилтетрагидропиран-4-ила, 2-гидроксиметилтетрагидропиран-4-ила, 3-фтортетрагидропиран-4-ила и тетрагидрофуран-3-ил. В другом частном варианте реализации  $R^1$  выбран из оксетан-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, 1-метил-1Н-пиазол-5-ила, 1-метил-1Н-пиазол-4-ила, 2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ила и 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ила. В еще одном частном варианте реализации  $R^1$  выбран из 1-метил-1Н-пиазол-5-ила и 1-метил-1Н-пиазол-4-ила.

В другом варианте реализации  $R^2$  представляет собой:

(а)  $C_{1-10}$ алкил, например, выбранный из метила, этила, 2-метилбутила, 2,3-диметилбутила, 2,2-диметилбутила, 2-этилбутила, 3-метилпентила, 2-метилпентила, изопентила, неопентила, изобутила, 3,3-диметилбутила, бутила, пропила, трифторметила, 4-метилпентила, 3-метилбутан-2-ила;

(b)  $C_{1-10}$ алкенил;

(с)  $C_{1-10}$  галогеналкил, например 2-фторбутил, 4,4,4-трифтор-2-метилбутил, 3,3,3-трифтор-2-метилпропил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, 2-фтор-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропил, 1,1-дифторпропил, 3-фтор-3-метилбутил, 2,2-дифторпропил, 2-(трифторметил)-бутил, 3-фтор-2-(фторметил)пропил;

(d)  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-7}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил, например циклопропил, циклогексил, циклогексиметил, (1-(1-(трифторметил)циклопропил)метил, (1-изопропилциклопропил)метил, (1-этилциклопропил)метил, (циклопентилметил, циклогексилметил, (1-(трифторметил)-циклобутил)метил, циклопропилметил, циклобутилметил и циклогексилэтил;

(е)  $C_{3-7}$ галогенциклоалкил или  $C_{3-7}$ галогенциклоалкил- $C_{1-6}$ алкил, например (2,2-дифторциклопропил)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, (4,4-дифторциклогексил)метил;

(f)  $C_{1-10}$ гидроксикалкил или  $C_{1-10}$ дигидроксикалкил, например 1-гидрокси-3-метилбутил, 1-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидроксиэтил, 1-гидрокси-2-метилбутил, 2-гидрокси-3-метилбутил, 2-гидроксибутил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 1-гидрокси-2-метилпропил, 1-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидрокси-2-метилпропил, 2-гидроксиэтил, 1-гидрокси-2-метилбутил, 2-гидрокси-3-метилбутил, 2-гидроксибутил и 1-гидроксибутил;

(g)  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, например 2-метокси-3-метилбутил, 2-этоксибутил, 3-метокси-2-метилпропил, 3,3,3-трифтор-2-метоксипропил, 2-этоксиэтил, трет-бутоксиметил, изопропоксиметил, 2-метоксиэтил, изобутоксиметил, метоксиметил, 1-метокси-2-метилпропил, 2-метоксибутил, 2-метоксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 2-метокси-2-метилпропил, 2-(2-фторэтокси)пропил, 2-(циклопропилметокси)пропил, бензилоксиметил;

(h)  $C_{1-3}$ алкилтио- $C_{1-6}$ алкил, например 1,2-(метилтио)бутил, 2-(метилтио)этил, 2-(метилтио)пропил, (изопропилтио)метил, (трет-бутилтио)метил и (изобутилтио)метил;

(j)  $C_{1-10}$ цианоалкил, например, 2-циано-2-метилпропил и 2-бутаннитрил фенил, фенил- $C_{1-3}$ алкил, фенокси или бензилокси- $C_{1-3}$ алкил, например, 4-хлорфенил, 3-хлорфенил, 2-хлорфенил, 4-фторфенил, 3-фторфенил, 2-хлорфенил, 4-метоксифенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 4-хлор-3-фторфенил, бензил, 2-фторбензил, 2-хлорбензил, 2-метоксibenзил, 2-(трифторметил)бензил, 2-метилбензил, 3-бромбензил, 3-хлорбензил, 3-фторбензил, 3-циклопропилбензил, 3-циклобутилбензил, 3-(трифторметил)бензил, 3-метоксibenзил, 3-(дифторметокси)бензил, 3-(трифторметокси)бензил, 3-цианобензил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-метоксibenзил, 4-(дифторметокси)бензил, 4-(метилтио)бензил, 4-метилбензил, 4-(трифторметокси)бензил, 4-этоксibenзил, 2,3-дифторбензил, 2,3-дихлорбензил, 2-фтор-4-метоксibenзил, 2-хлор-4-фторбензил, 2,4-дихлорбензил, 2,4-дифторбензил, 2-фтор-4-(трифторметил)-бензил, 2,5-дифторбензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2,6-дифторбензил, 3-фтор-4-метоксibenзил, 3-фтор-4-(трифторметокси)бензил, 3,4-дифторбензил, 3-хлор-4-фторбензил, 3-хлор-4-метоксibenзил, 3-хлор-5-фторбензил, 3-фтор-5-(трифторметил)бензил, 3,5-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-хлор-2-фторбензил, 4-(дифторметокси)-2-фторбензил, 4-хлор-3-фторбензил, 4-фтор-3-метоксibenзил, 2,3-дифтор-4-метоксibenзил, 2,3,4-трифторбензил, 2,4,5-трифторбензил, 3,5-дифтор-4-метоксibenзил, 4-этокси-2,3-дифторбензил, фенэтил, 3-хлорфенэтил, 4-хлорфенэтил, 1-(4-хлорфенил)этил, 1-метокси-2-фенилэтил, 1-(4-хлорфенил)-2-метилпропил, 1-фенилэтил, 2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил, (4-хлорфенил)дифторметил, 1-метокси-1-фенилэтил, дифтор(3-фтор-4-метоксифенил)метил, 3-фтор-4-метоксифенэтил, 2-хлорфенэтил, 2-(4-фторфенил)-2-метилпропил, 2-(4-метоксифенил)-2-метилпропил, 2-метокси-2-(4-метоксифенил)этил, 3,3,3-трифтор-2-(4-метоксифенил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-(4-фторфенил)пропил, 2-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил, 2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил, 3,3,3-трифтор-2-(4-метоксифенил)-пропил, 2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил, фенокси, 2-фторфенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 3,4-дифторфенокси и 3-метилфенокси;

(k) гетероарил, гетероарил- $C_{1-3}$ алкил или гетероарилокси, 1Н-пиразол-1-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 1Н-пиразол-4-ил, 1-( $C_{1-3}$ алкил)-1Н-пиразол-3-ил, 1-( $C_{1-3}$ алкил)-1Н-пиразол-4-ил, например, 1-метил-1Н-пиразол-4-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил, изотиазол-5-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, (тиазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (тиазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (тиазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изотиазол-3-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изотиазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изотиазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (оксазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (оксазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (оксазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изоксазол-3-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изоксазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изоксазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил 1Н-имидазол-2-ил, (1Н-имидазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (1-( $C_{1-3}$ алкил)-1Н-имидазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, 1Н-имидазол-5-ил, 1-( $C_{1-3}$ алкил)-1Н-имидазол-5-ил и (1-( $C_{1-3}$ алкил)-1Н-имидазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил; тиофен-2-илметил, тиазол-2-илметил, (1-метилпиразол-3-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (1-метилимидазол-2-ил)метил, (1-циклопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил)метил, (1,3-диметилпиразол-5-ил)метил, (3-циклопропилпиразол-1-ил)метил, (4-метилтиазол-2-ил)метил, (5-метилтиазол-2-ил)метил, (5-хлортиофен-2-ил)метил, (5-циклопропилтиофен-2-ил)метил, (5-

цианотиофен-2-ил)метил, 2-(1,2,4-триазол-5-ил)этил, 2-(4-(трифторметил)пиразол-1-ил)этил, пиридинил, такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 1-(пиридин-2(1H)-он), (1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил, пиридин-4-илметил, 5-хлорпиридин-2-ил)метил, (2-метоксипиридин-3-ил)метил, (6-метоксипиридин-3-ил)метил, (6-метоксипиридин-2-ил)метил или 5-(пиридин-2(1H)-он), (5-фтор-3-пиридил)окси (5-хлор-3-пиридинил)окси; и

(I) фенилтио или фенилтио- $C_{1-6}$ алкил.

В одном частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой бензил, 2-фторбензил, 2-хлорбензил, 2-метоксибензил, 2-(трифторметил)бензил, 2-метилбензил, 3-бромбензил, 3-хлорбензил, 3-фторбензил, 3-циклопропилбензил, 3-(трифторметил)бензил, 3-метоксибензил, 3-(дифторметокси)бензил, 3-(трифторметокси)бензил, 3-цианобензил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-метоксибензил, 4-(дифторметокси)бензил, 4-(метилтио)бензил, 4-метилбензил, 4-(трифторметокси)-бензил, 4-этоксibenзил, 2,3-дифторбензил, 2,3-дихлорбензил, 2-фтор-4-метоксибензил, 2-хлор-4-фторбензил, 2,4-дихлорбензил, 2,4-дифторбензил, 2-фтор-4-(трифторметил)бензил, 2,5-дифторбензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2,6-дифторбензил, 3-фтор-4-метоксибензил, 3-фтор-4-(трифторметокси)бензил, 3,4-дифторбензил, 3-хлор-4-фторбензил, 3-хлор-4-метоксибензил, 3-хлор-5-фторбензил, 3-фтор-5-(трифторметил)бензил, 3,5-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-хлор-2-фторбензил, 4-(дифторметокси)-2-фторбензил, 4-хлор-3-фторбензил, 4-фтор-3-метоксибензил, 2,3-дифтор-4-метоксибензил, 2,3,4-трифторбензил, 2,4,5-трифторбензил, 3,5-дифтор-4-метоксибензил, 4-этокси-2,3-дифторбензил.

В другом частном варианте реализации один или оба атома водорода в бензильной метиленовой группе замещены дейтерием.

В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой бензил, 3-фтор-4-хлорфенил, 4-фторбензил, 4-метоксибензил, 3-фтор-4-метоксибензил, 4-хлор-3-фторфенил, 3,4-дифторбензил, 2-фтор-4-метоксибензил, 2-хлорбензил.

В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 1-( $C_{1-3}$ алкил)-1H-пиразол-3-ил, например, 1-метил-1H-пиразол-3-ил, 1-( $C_{1-3}$ алкил)-1H-пиразол-4-ил, например, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, (тиазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (тиазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (тиазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изотиазол-3-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изотиазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изотиазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (оксазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (оксазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (оксазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изоксазол-3-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изоксазол-4-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (изоксазол-5-ил)- $C_{1-3}$ алкил (1H-имидазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, (1-( $C_{1-3}$ алкил)-1H-имидазол-2-ил)- $C_{1-3}$ алкил, 1-( $C_{1-3}$ алкил)-1H-имидазол-5-ил и (1-( $C_{1-3}$ алкил)-1H-имидазол-5-у)- $C_{1-3}$ алкил, тиофен-2-илметил, тиазол-2-илметил, (1-метилпиразол-3-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (1-метилимидазол-2-ил)метил, (1-циклопропил-3,5-диметилпиразол-4-ил)метил, (1,3-диметилпиразол-5-ил)метил, (3-циклопропилпиразол-1-ил)метил, (4-метилтиазол-2-ил)метил, (5-метилтиазол-2-ил)метил, (5-хлортиофен-2-ил)метил, (5-цианотиофен-2-ил)метил, 2-(1,2,4-триазол-5-ил)этил, 2-(4-(трифторметил)пиразол-1-ил)этил, (3-метилизоксазол-5-ил)метил, (изоксазол-5-ил)метил, (изоксазол-4-ил)метил, (изоксазол-3-ил)метил, (оксазол-2-ил)метил, (оксазол-4-ил)метил, (оксазол-5-ил)метил.

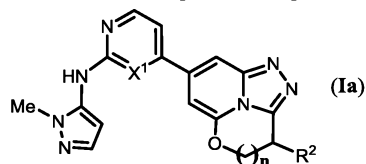
В одном частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой (4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил, (4-трифторметил-1H-пиразол-1-ил)метил, (4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)метил, (4-метилтиазол-2-ил)метил, (3-метилизоксазол-5-ил)метил и (1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил.

В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой фенокси, 2-фторфенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 3,4-дифторфенокси и 3-метилфенокси, (5-хлор-3-пиридил)окси, (5-фтор-3-пиридил)окси, (1-метилпиразол-4-ил)окси.

В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой (4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил, (4-трифторметил-1H-пиразол-1-ил)метил, (4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)метил.

В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 2-бутаннитрил, n-пропил, изопропил, изобутил, 2-метилбутилциклопропилметил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Ia)



в котором  $X^1$  представляет собой N;

n равен 1;

$R^2$  представляет собой необязательно замещенный бензил.

В одном частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой бензил. В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 4-хлорбензил. В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 2-хлорбензил. В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 4-фторбензил. В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 3,4-дифторбензил. В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 3-фтор-4-хлорбензил. В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой 3-фтор-3-метоксибензил. В другом частном варианте реализации  $R^2$  представляет собой







Термин "циклоалкил" обозначает моновалентную насыщенную моноциклическую или бициклическую углеводородную группу, состоящую из 3-10 атомов углерода в кольце. Конденсированные циклоалкильные группы могут иметь одно (т.е. спироциклические), два (т.е. бициклические) или более (т.е. полициклические) общих атомов углерода. Некоторые циклоалкильные группы являются моноциклическими. " $C_{3-7}$ циклоалкил" в контексте настоящего описания относится к циклоалкилу, состоящему из 3-7 атомов углерода в карбоциклическом кольце. Примерами моноциклического циклоалкила являются циклопропил, циклобутанил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Примерами бициклического циклоалкила являются бицикло[2.2.1]гептанил или бицикло[2.2.2]октанил.

Термин "циклоалкилалкил" в контексте настоящего описания относится к радикалу  $R'R''$ , где  $R'$  представляет собой циклоалкильный радикал и  $R''$  представляет собой алкиленовый радикал, как определено в настоящем описании, исходя из предположения, что местом присоединения циклоалкилалкильного фрагмента является алкиленовый радикал. Примеры циклоалкилалкильных радикалов включают, без ограничения, циклопропилметил, циклогексилметил, циклопентилэтил.  $C_{3-7}$ циклоалкил- $C_{1-3}$ алкил относится к радикалу  $R'R''$ , в котором  $R'$  представляет собой  $C_{3-7}$ циклоалкил и  $R''$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен, как определено в настоящем описании.

Термин "алкилен" в контексте настоящего описания обозначает бивалентный насыщенный углеводородный радикал с неразветвленной цепью, состоящий из 1-10 атомов углерода (например,  $(CH_2)_n$ ) или насыщенный бивалентный углеводородный радикал с разветвленной цепью, состоящий из 2-10 атомов углерода (например,  $-CHMe-$  или  $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ), если не указано иное. " $C_{0-4}$ Алкилен" относится к насыщенному бивалентному углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащему 1-4 атома углерода или в случае  $C_0$  алкиленовый радикал пропущен. " $(CH_2)_{0-4}$ " относится к насыщенному бивалентному углеводородному радикалу с неразветвленной цепью, содержащему 0-4 атома углерода или в случае  $C_0$  алкиленовый радикал пропущен. Кроме случая метилена, открытые валентности алкиленовой группы не присоединены к одному и тому же атому. Примеры алкиленовых радикалов включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, бутилен, 2-этилбутилен.

Термин "галогеналкил" в контексте настоящего описания обозначает алкильную группу, определенную выше, в которой по меньшей мере один атом водорода замещен галогеном. Примерами являются 1-фторметил, 1-хлорметил, 1-бромметил, 1-йодметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, 1-фторэтил, 1-хлорэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, 2,2-дихлорэтил, 3-бромпропил или 2,2,2-трифторэтил.

Термин "алкокси" в контексте настоящего описания означает -О-алкильную группу, в которой алкил такой, как определено выше, например метокси, этокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, трет-бутилокси, пентилокси, гексилокси, включая их изомеры. "Низший алкокси" в контексте настоящего описания обозначает алкоксигруппу, где "низший алкил" такой, как определено ранее. " $C_{1-10}$ алкокси" в контексте настоящего описания относится к -О-алкилу, где алкил представляет собой  $C_{1-10}$ .

Термин "галогеналкокси" в контексте настоящего описания относится к -OR-группе, где R представляет собой галогеналкил, определенный в настоящем описании. Термин "галогеналкилтио" в контексте настоящего описания относится к -SR-группе, где R представляет собой галогеналкил, определенный в настоящем описании.

Термины "гидроксиалкил" и "алкоксиалкил" в контексте настоящего описания обозначают алкильный радикал, определенный в настоящем описании, в котором 1-3 атома водорода на различных атомах углерода замещены(ы) гидрокси- или алкоксигруппой соответственно.  $C_{1-3}$ Алкокси- $C_{1-6}$ алкильный фрагмент относится к  $C_{1-6}$ алкильному заместителю, в котором 1-3 атома водорода замещены  $C_{1-3}$ алкокси и местом присоединения алкокси является атом кислорода.

Термин "алкилтио" или "алкилсульфанил" обозначает -S-алкильную группу, в которой алкил определен выше, такую как метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, гексилтио, включая их изомеры. "Низший алкилтио" или "низший тиаалкил" в контексте настоящего описания обозначает алкилтио-группу, где "низший алкил" такой, как определено ранее. " $C_{1-10}$ алкилтио" в контексте настоящего описания относится к -S-алкилу, где алкил представляет собой  $C_{1-10}$ . "Арилтио" обозначает -S-арильную группу, где арил такой, как определено в настоящем описании. "Фенилтио" представляет собой "арилтио"-фрагмент, где арил представляет собой фенил. Термин "алкилтиоалкил" или "фенилтиоалкил" в контексте настоящего описания обозначает радикал  $R'R''$ , где  $R'$  представляет собой алкилтио-или фенилтио-радикал соответственно и  $R''$  представляет собой алкилен, определенный в настоящем описании, и местом присоединения алкилтиоалкильного радикала является алкиленовый радикал.  $C_{1-3}$ Алктио- $C_{1-6}$ алкил обозначает группу, где алкильная часть состоит из 1-6 атомов углерода и алктио-группа состоит из 1-3 атомов углерода.

Термин "цианоалкил" относится к алкильной группе, определенной в настоящем описании, где один или более атомов водорода замещены цианогруппой.

Термин "галоген" в контексте настоящего описания означает фтор, хлор, бром или йод. Термины "галоген" и "галогенид" используются взаимозаменяемо и обозначают фтор, хлор, бром или йод.



Термин "оксид" в контексте настоящего описания относится к гетероарил-N-оксиду.

Термин "галогенциклоалкил" в контексте настоящего описания обозначает циклоалкильную группу, определенную выше, где по меньшей мере один атом водорода замещен галогеном. Примерами являются 3,3-дифторциклопентил, 4,4-дифторциклогексил.

Термин "галогенциклоалкилалкил" в контексте настоящего описания относится к радикалу R'R"-, где R' представляет собой галогенциклоалкильный радикал, определенный в настоящем описании и R" представляет собой алкиленовый радикал, определенный в настоящем описании, исходя из предположения, что местом присоединения галогенциклоалкилалкильного фрагмента является алкиленовый радикал. Примеры циклоалкилалкильных радикалов включают, без ограничения, 2-фторциклопропил, 4,4-дифторциклогексилметил. C<sub>3-7</sub>галогенциклоалкил-C<sub>1-3</sub>алкил относится к радикалу R'R", где R' представляет собой C<sub>3-7</sub>галогенциклоалкил и R" представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен, определенный в настоящем описании.

Термины "гетероцикл" и "гетероциклический" включают от четырех до семи насыщенных или частично ненасыщенных колец, содержащих один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N, S, S(=O) и S(=O)<sub>2</sub>. Указанные термины включают бициклические кольца, такие как 2-оксабицикло[2.2.1]гептан. В некоторых случаях указанные термины могут быть конкретно дополнительно ограничены, например "5-6-членный гетероцикл" включает только 5- или 6-членные кольца.

Термин "гетероциклоалкил" (или "гетероциклилалкил") обозначает радикал формулы R'R", где R' представляет собой гетероциклический радикал, определенный в настоящем описании и R" представляет собой алкиленовый радикал, определенный в настоящем описании, и местом присоединения гетероциклоалкильного радикала является алкиленовый радикал. Примеры гетероциклоалкильных радикалов включают, без ограничения, 1-пиперазинилметил, 2-морфолинометил и подобные.

Термин "арил" в контексте настоящего описания обозначает моновалентный ароматический карбоциклический радикал, содержащий от 6 до 15 атомов углерода, состоящий из одного отдельного кольца или одного или более конденсированных колец, среди которых по меньшей мере одно кольцо является по природе ароматическим. Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более, предпочтительно одним-тремя заместителями. В качестве альтернативы два смежных атома арильного кольца могут быть замещены метилendioкси- или этилendioксигруппой. Примеры арильных радикалов включают фенил, нафтил, инданил, 3,4-метилendioксифенил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил и подобные.

Термин "арилокси" в контексте настоящего описания обозначает О-арильную группу, где арил такой, как определено выше. Арилоксигруппа может быть незамещенной или замещенной одним-тремя подходящими заместителями. Термин "фенокси" относится к арилоксигруппе, где арильный фрагмент представляет собой фенильное кольцо. Термин "бензилокси" относится к группе PhCH<sub>2</sub>O- и "или бензилокси-C<sub>1-3</sub>алкил" относится к C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группе, в которой один атом водорода замещен бензилокси-группой.

Термин гетероарилокси в контексте настоящего описания обозначает -О-(гетероарильную) группу, которая присоединена к остатку молекулы через атом кислорода. Например, (пиридил)оксигруппа может быть присоединена в положениях 2, 3 или 4 пиридина.

Термин "гетероарил" включает 5-6-членные ароматические кольца, содержащие один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. В конкретных случаях указанные термины могут быть дополнительно конкретно ограничены, например, 5-6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один или два гетероатома азота. Как хорошо известно специалистам в данной области, гетероарильные кольца являются менее ароматическими, чем их аналоги, состоящие только из атомов углерода. Таким образом, для целей настоящего изобретения гетероарильной группе требуется быть лишь в определенной степени ароматической.

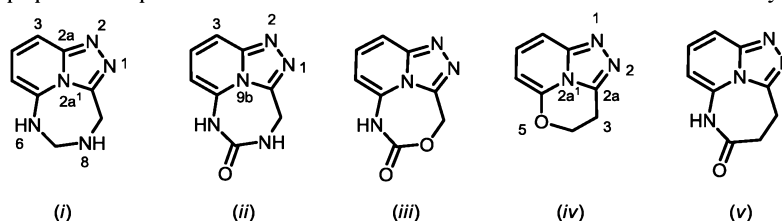
Термин "гетероарилалкил" или "гетероаралкил" обозначает радикал формулы R'R", где R' представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, определенный в настоящем описании, и R" представляет собой алкиленовый радикал, определенный в настоящем описании, исходя из предположения, что местом присоединения гетероарильного радикала является алкиленовый радикал, и присоединение может быть в любом месте гетероарильного кольца. Примеры гетероарилалкильных радикалов включают, без ограничения, 2-имидазолметил, 3-пирролилэтил, 4-пиридинилметил и 5-пиримидинилметил.

Термин гетероарилокси в контексте настоящего описания обозначает -О-(гетероарильную) группу, которая присоединена к остатку молекулы через атом кислорода. А (пиридил)оксигруппа представляет собой гетероарилокси, где гетероарильный фрагмент представляет собой 2-, 3- или 4-пиридинил.

Термин "оксо" в контексте настоящего описания относится к кислороду, связанному двойной связью, например "C=O" (т.е. карбонильная группа, когда оксо присоединен к углероду), причем следует понимать, что это эквивалентно двум гидроксигруппам, присоединенным к одному и тому же атому углерода.

Термины "6,7,8,9-тетрагидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен" (i), 8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (ii), 6H-8-окса-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(9H)-он (iii),

3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен (iv) и 8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (v) были сгенерированы при помощи ChemBioDraw Ultra 12.0 и обозначают следующие соединения:



Термины "лечить" и "лечение" относятся к терапевтическому лечению, при котором целью является замедление (уменьшение) нежелательных физиологических изменений или нарушения, например, распространения ракового заболевания. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желательные клинические эффекты включают, без ограничения, облегчение симптомов, ограничение степени заболевания, стабилизация (т.е. отсутствие ухудшения) болезненного состояния, откладывание или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), как поддающиеся, так и не поддающиеся обнаружению. "Лечение" также может означать продление срока жизни по сравнению с ожидаемым сроком жизни без получения лечения.

Фраза "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или нарушение, (ii) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения или (iii) предотвращает или откладывает начало одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в настоящем описании. В случае ракового заболевания терапевтически эффективное количество лекарственного средства может уменьшить количество раковых клеток; уменьшить размер опухоли; ингибировать (т.е. до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (т.е. до некоторой степени замедлить и предпочтительно остановить) метастазирование опухоли; ингибировать, до некоторой степени, рост опухоли; и/или до некоторой степени облегчить один или более симптомов, связанных с раковым заболеванием. В той мере, насколько лекарственное средство может предотвращать рост и/или убивать существующие раковые клетки, оно может являться цитостатическим и/или цитотоксическим. В рамках противораковой терапии эффективность может быть измерена, например, путем оценки времени до прогрессирования заболевания (TTP) и/или определения частоты ответа (RR).

Термины "раковое заболевание" и "раковый" относятся к или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется неконтролируемым ростом клеток. "Опухоль" включает одну или более раковых клеток. Примеры ракового заболевания включают, без ограничения, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфолейкозы. Более конкретные примеры таких раковых заболеваний включают плоскоклеточный рак (например, плоскоклеточный рак эпителия), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого ("НМРЛ"), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоклеточную карциному, рак желудка, включая рак ЖКТ, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, карциному слюнной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, карциному анального канала, карциному пениса, а также рак органов головы и шеи.

"Химиотерапевтический агент" представляет собой химическое соединение, подходящее для применения в лечении ракового заболевания. Примеры химиотерапевтических агентов включают эрлотиниб (TARCEVA® (ТАРЦЕВА®), Genentech/OSI Pharm.), бортезомиб (VELCADE® (ВЕЛКЕЙД®), Millennium Pharm.), фулвестрант (FASLODEX® (ФАЗЛОДЕКС®), AstraZeneca), сунитиб (SUTENT® (СУТЕНТ®), Pfizer/Sugen), летрозол (FEMARA® (ФЕМАРА®), Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC® (ГЛИВЕК®), Novartis), финасунат (VATALANIB® (БАТАЛАНИБ), Novartis), оксалиплатин (ELOXATIN® (ЭЛОКСАНТИН®), Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), лейковорин, Рапамицин (Сиролимус, RAPAMUNE® (РАПАМУН®), Wyeth), Лапатиниб (TYKERB® (ТАЙКЕРБ®), GSK572016, Glaxo Smith Kline), Лонафамиб (SCH 66336), сорафениб (NEXAVAR® (НЕКСАВАР®), Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA® (ИРЕССА®), AstraZeneca), AG1478, алкилирующие агенты, такие как тиотепа и CYTOXAN® (ЦИТОКСАН®) циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодоба, карбоквон, метуредоба и уредоба; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтиленфосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины (в особенности буллатин и буллатинон); камптотецин (включая его синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелесин, карзелесин и бизелесин); криптофицины (в особенности криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая его синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; пан-

кратистатин; саркодиктин; спонгистатин; мустаргены, такие как хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамидина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как ендиновые антибиотики (например, калихеамицин, в особенности калихеамицин  $\gamma$ II и калихеамицин  $\omega$ II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994, 33:183-186); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарциностатина хромофор и связанные хромопротеиновые ендиновые антибиотические хромофоры), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кантиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, ADRIAMYCIN® (доксорубицин), морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиюгуанин; аналоги пиримидина такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флорксиуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, теслолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митоган, трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; енидурацил; амсакрин; бестрабуцил; бикантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиковон; элфомитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лониданин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамнол; нитразин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лосоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиковон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотетины (в особенности Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, TAXOL (ТАКСОЛ; паклитаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABAXANE® (АБРАКСАН®, без кремафоров), альбуминовые наноконпозиции паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) и TAXOTERE® (ТАКСОТЕР®, доцетаксел, доксетаксел; Sanofi-Aventis); хлоранамбуцил; GEMZAR® (ГЕМЗАР®, гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; NAVELBINE® (НАВЕЛЬБИН®, винорелбин); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоклутетин; капецитабин (XELODA®, КСЕЛОДА®); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (ДМФО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных агентов.

Также в определение "химиотерапевтического агента" включены:

- (i) противогормональные агенты, которые выступают как регуляторы или ингибиторы действия гормонов на опухоли, такие как анти-эстрогены и селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®, НОЛВАДЕКС®; тамоксифена цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FAR-ESTON® (ФАРЕСТОН®, торемифина цитрат);
- (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующий выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, MEGASE® (мегестрола ацетат), AROMASIN® (АРОМАЗИН®, экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVIZOR® (ворозол), FEMARA® (ФЕМАРА®, летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (АРИМИДЕКС®, анастрозол; Astra-Zeneca);
- (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гoserelin; а также троксацитабин (цитозиновый аналог нуклеозида 1,3-диоксолаана);
- (iv) ингибиторы протеинкиназы;
- (v) ингибиторы липидкиназы;
- (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в особенности те, что ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, вовлеченных в aberrantную пролиферацию клеток, такие как, например PKC-альфа, Raf и H-Ras;
- (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2;
- (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® и VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1, такой как LURTOTECAN®; ABARELIX®

rmRH;

(ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, АВАСТИН®), Genentech); и

(x) фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных агентов.

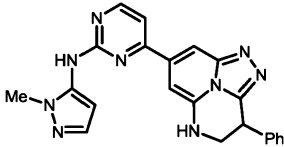
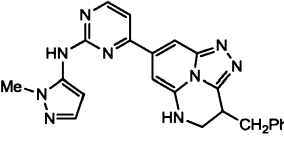
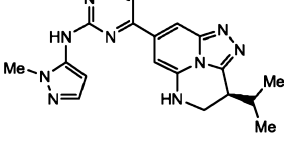
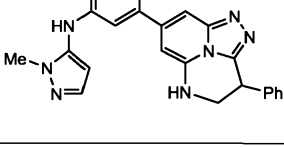
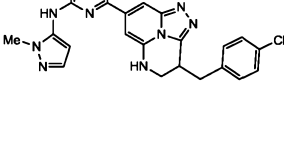
Общеиспользуемые сокращения включают: ацетил (Ac), водный (вод.), атмосфер (атм), трет-бутоксикарбонил (Boc), ди-трет-бутилпирокарбонат или Boc ангидрид (Boc<sub>2</sub>O), бензил (Bn), бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (BOP), бутил (Bu), бензоил (Bz), регистрационный номер CAS (CASRN), бензилоксикарбонил (CBZ или Z), карбонилдиимидазол (CDI), дибензилиденацетон (DBA), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1,2-дихлорэтан (ДХЭ), дихлорметан (ДХМ), диэтилазодикарбоксилат (DEAD), ди-изо-пропилазодикарбоксилат (DIAD), ди-изо-бутиалюминия гидрид (DIBAL или DIBAL-H), ди-изо-пропилэтиламин (DIPEA), N,N-диметилацетамид (DMA), 4-N,N-диметиламинопиридин (DMAP), N,N-диметилформамид (DMFA), диметилсульфоксид (ДМСО), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)этан (dppf), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (dppf), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI), этил (Et), этилацетат (EtOAc), этанол (EtOH), 2-этокси-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир (EEDQ), диэтиловый эфир (Et<sub>2</sub>O), О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N'-тетраметилурия гексафторфосфат уксусной кислоты (HATU), уксусная кислота (HOAc), 1-N-гидроксibenзотриазол (HOBt), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), изопропанол (IPA), метанол (MeOH), температура плавления (тп), MeSO<sub>2</sub>-(мезил или МС), метил (Me), ацетонитрил (MeCN), м-хлорпербензойная кислота (MCPBA), масс-спектр (МС), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), N-метилморфолин (NMM), N-метилпирролидон (NMP), петролейный эфир (т.е. углеводороды), фенил (Ph), пропил (Pr), изопропил (i-Pr), фунты на кв. дюйм (psi), бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBrOP), пиридин (pyr), комнатная температура (к.т.), насыщ. (насыщенный), трет-бутилдиметилсилил или t-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), триэтиламин (TEA или Et<sub>3</sub>N), трифлат или CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-(Tf), трифторуксусная кислота (ТФУ), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат (TBTU), тонкослойная хроматография (ТСХ), тетрагидрофуран (THF), тетраметилэтилендиамин (TMEDA), триметилсилил или Me<sub>3</sub>Si (TMS), 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (TsOH или pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- или тозил (Ts), N-уретан-N-карбоксиянгидрид (UNCA).

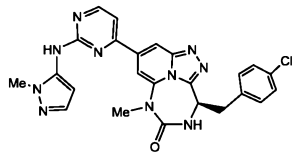
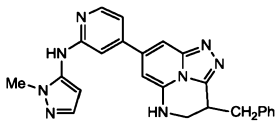
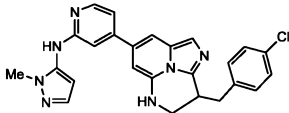
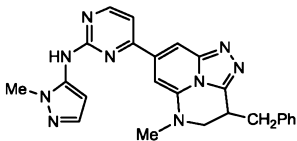
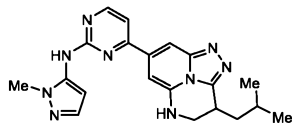
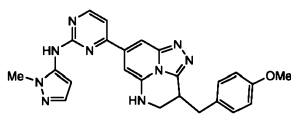
Общеиспользуемая номенклатура, включая префиксы нормальный (н), изо (i-), вторичный (втор-), третичный (трет- или t-) и нео-, имеют свои стандартные значения при использовании с алкильным фрагментом. (J. Rigaudy and D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

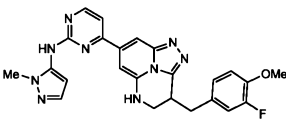
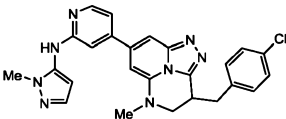
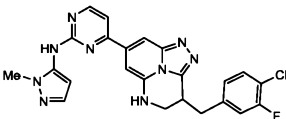
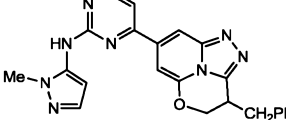
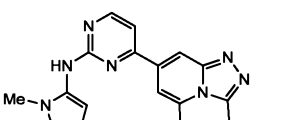
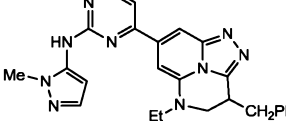
## Соединения и получение

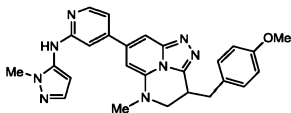
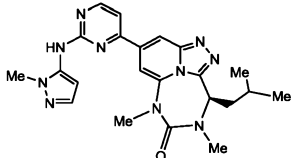
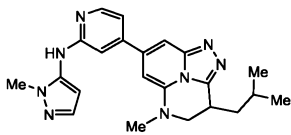
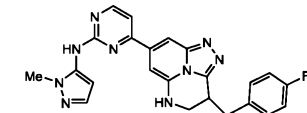
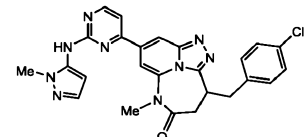
Примеры типичных соединений, входящих в объем настоящего изобретения, приведены в табл. I. Указанные примеры и получение соединений, которые следуют далее, приведены для более точного понимания и осуществления настоящего изобретения специалистами в данной области. Их не следует рассматривать как ограничения объема настоящего изобретения, но лишь как иллюстрации и примеры настоящего изобретения.

Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не указана, например, при помощи жирных или пунктирных линий, структуру или часть структуры следует трактовать как включающую все свои стереоизомеры. В настоящем описании использована следующая система нумерации.

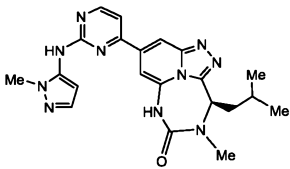
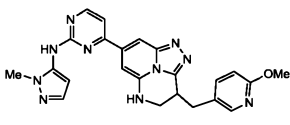
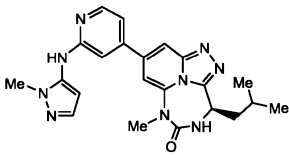
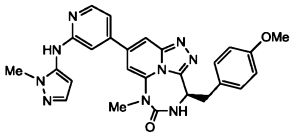
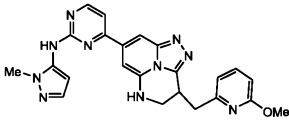
ТАБЛИЦА I					
	СТРУКТУРА	МС <sup>1</sup>	R S 2	ERK <sup>3</sup> IC <sub>50</sub> (мкМ)	НАЗВАНИЕ <sup>4</sup>
I-1		410	R	0,1790	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин
		410	S	0,0011	
I-2		424	R	0,00038	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин
		424	S	0,00002	
I-3		376		0,000039	S-4-(3-изопропил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-4		409	S	<0,00002 0	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин
		409	R	0,0431	
I-5		458	S	<0,00002 0	4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		458	R	0,000408	

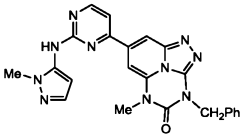
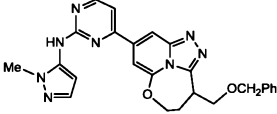
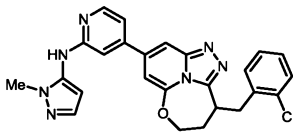
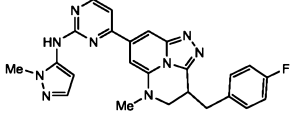
I-6		501	R	0,000023	(R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a¹,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-7		423	S	<0,000020	4-(3-бензил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		423	R	0,000707	
I-8		457	S	<0,000020	4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		457	R	0,00155	
I-9		438	S	<0,000020	4-(3-бензил-5-метил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		438	R	0,00504	
I-10		390	S	<0,000020	4-(3-изобутил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		390	R	0,002747	
I-11		454	S	<0,000020	4-(3-(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		454	R	0,000514	

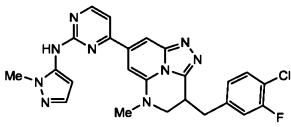
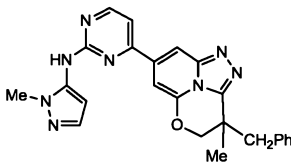
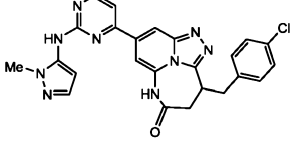
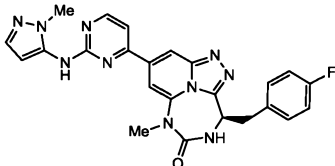
I-12		472	S	<0,000020	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		472	R	0,000311	
I-13		471	S	<0,000020	4-(3-(4-хлорбензил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		471	R	0,0086	
I-14		476	S	<0,000020	4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		476	R	0,0000441	
I-15		425,2	R	0,000020	4-(3-бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		425,2	S	0,00224	
I-16		441,2	R	<0,000020	4-(3-бензил-3,4-дигидро-5-тиа-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		441,2	S	0,000661	
I-17		452,3	S	<0,000020	4-(3-бензил-5-этил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		452,2	R	0,00339	

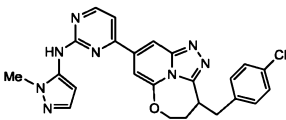
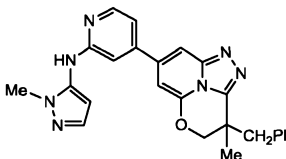
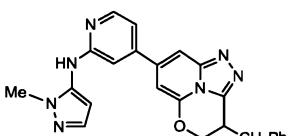
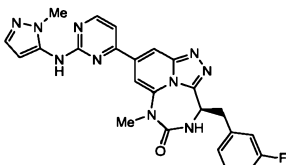
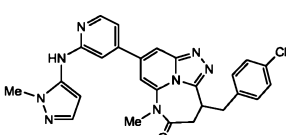
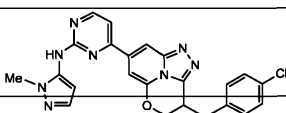
I-18		467,2	R	0,000036	4-(3-(4-метоксибензил)-5-метил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		467,3	S	0,0558	
I-19		447,3	R	0,00115	(R)-9-изобутил-6,8-диметил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-20		403,2	S	0,000316	4-(3-изобутил-5-метил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		403,2	R	0,0487	
I-21		442,2	S	<0,000020	4-(3-(4-фторбензил)-4,5-дигидро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		442,2	R	0,000731	
I-22		500,2	S	<0,000020	9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		500,2	R	0,0882	

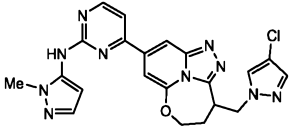
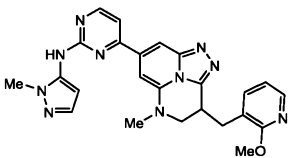
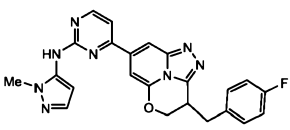
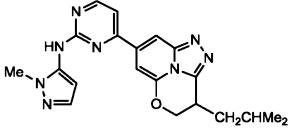
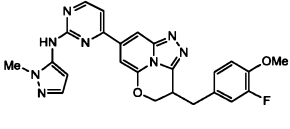


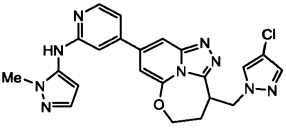
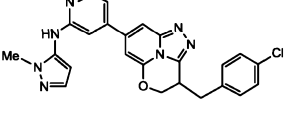
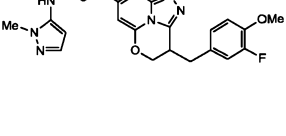
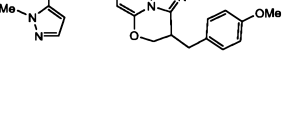
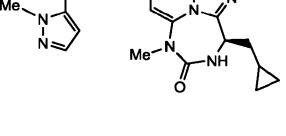
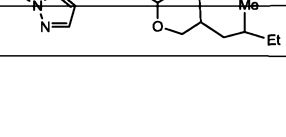
I-23		433,2	R	0,00112	(R)-9-изобутил-8-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a¹,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-24		455,2	S	<0,000020	4-(3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		455,1	R	0,001847	
I-25		432,2	R	0,00428	(R)-9-изобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a¹,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-26		496,2	R	0,00039	(R)-9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a¹,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-27		455,2	S	0,000030	4-(3-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		455,2	R	0,0023	

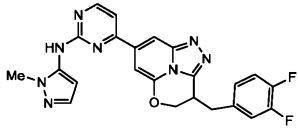
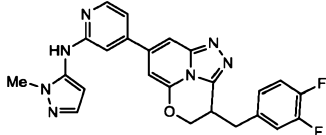
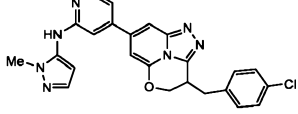
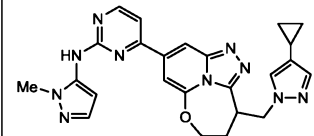
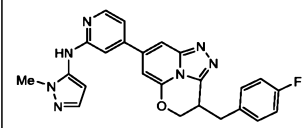
I-28		453,2		0,000020	3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3H-1,2,2a¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-29		469,2	S	<0,00002	4-(9-((бензилокси)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		469,2	R	0,000109	
I-30		472	R	0,00255	4-(9-(2-хлорбензил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		472	S	<0,00002	
I-31		456,2	S	<0,000020	4-(3-(4-фторбензил)-5-метил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		456,2	R	0,00135	

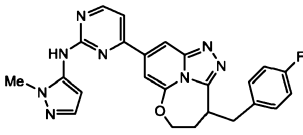
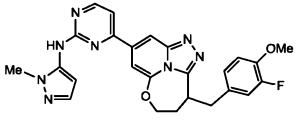
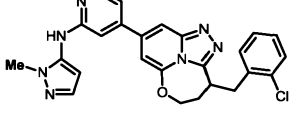
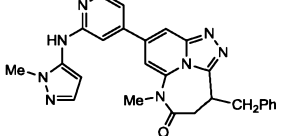
I-32		490,2	S	<0,00002	4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		490,2	S	0,00060	
I-33		439,2		0,00117	4-(3-бензил-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		439,2		0,0629	
I-34		486,1	S		9-(4-хлорбензил)-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[cd]азуле н-7(6Н)-он
		486,1	R		
I-35		485,1	R	0,000173	(R)-9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а¹,6,8-пентаазабензо[cd]азуле н-7(6Н)-он

I-36		473, 1	S	<0,00002 0	4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -
		473, 1	R	0,00069	триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-37		438, 2		0,00532	4-(3-бензил-3-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -
		438, 2		0,0757	триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-38		424, 2	R	0,000020	4-(3-бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -
		424, 2	S	0,00434	триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-39		485, 1	R	0,000215	(R)-9-(3-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
I-40		499, 2	S	<0,00002 0	9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-
		499, 2	R	0,00135	тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
I-41		459, 2	R	<0,00002 0	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -

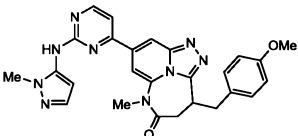
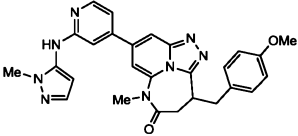
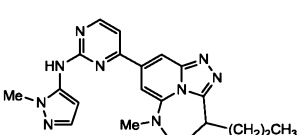
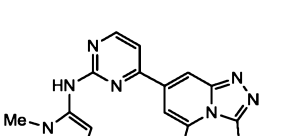
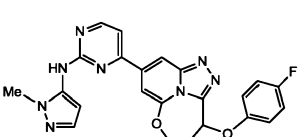
		459, 2	S	0,000783	триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-42		463, 1	R	0,000079	S-4-(9-((4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a1-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		462	S	0,000131	
I-43		469, 2	S	0,00133	4-(3-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)-5-метил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		469, 2	R	0,12	
I-44		443, 2	R	<0,00002	4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		443, 2	S	0,005	
I-45		391, 2	R	<0,00002	4-(3-(изобутил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		391, 2	S	0,0209	
I-46		473, 2	R	<0,00002	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		473, 2	S	0,00247	

I-47		462, 2	R	<0,00002	4-(9-((4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -
		462, 2	S	0,000465	триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
I-48		458, 2	R	<0,000020	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -
		458, 2	S	0,0123	триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
I-49		472, 2	R	<0,000020	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -
		472, 2	S	0,00622	триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
I-50		455, 2	R	0,000020	4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -
		455, 2	S	0,0071184	триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-51		430, 9		0,00234	(R)-9-(циклопропилметил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-52		405, 2	R	<0,000020	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-(2-
		405, 2	S	0,0934	метилбутил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин

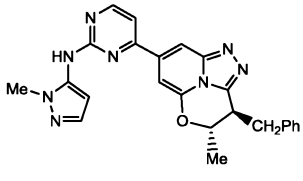
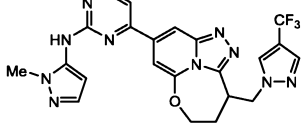
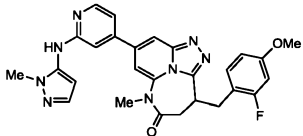
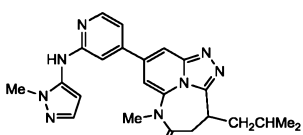
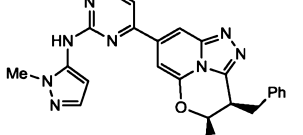
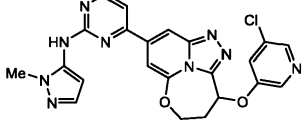
I-53		461,2	R	<0,000020	4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		461,2	S	0,0113	
I-54		460,2	R	0,00003	4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		460,2	S	0,0223	
I-55		458,2	S	0,0125	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		458,2	R	<0,000020	
I-56		469,2	R	<0,000020	4-(9-((4-циклопропил-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		469,2	S	0,00139	
I-57		442,2	R	<0,000020	4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		442,2	S	0,0114	

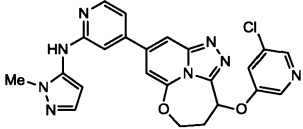
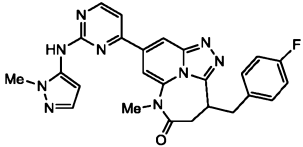
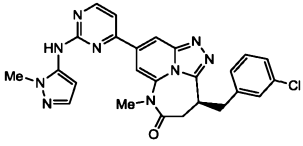
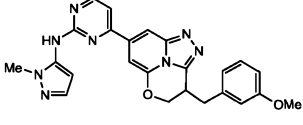
I-58		457, 2	R	<0,000020	4-(9-(4-фторбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		457, 2	S	0,000311	
I-59		487, 2	R	<0,000020	4-(9-(3-фтор-4-метоксибензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		487, 2	S	0,00186	
I-60		472	R	0,00255	4-(9-(2-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		472	S	<0,000020	
I-61		465, 1	R	0,000073	9-бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
		465, 1	S	0,00583	

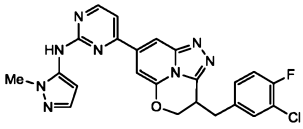
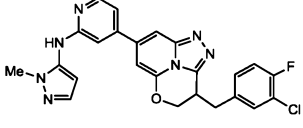
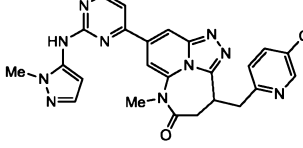
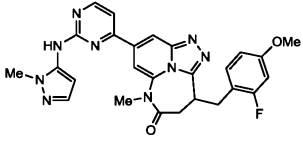
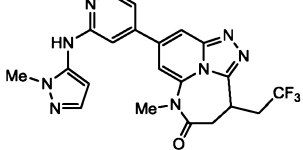


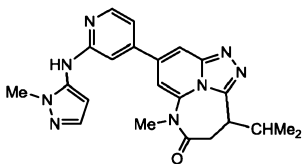
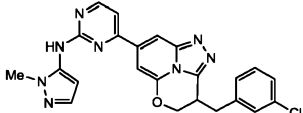
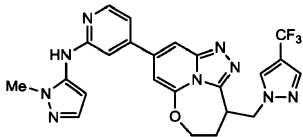
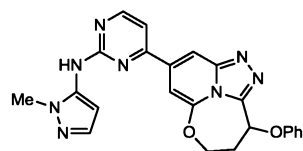
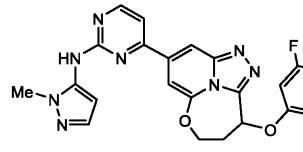
I-62		496, 2	R	<0,000020	9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		496, 2	S	0,044	
I-63		495, 2	R	<0,000020	9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		495, 1	S	0,00717	
I-64		418, 0	S	0,000149	6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-9-пропил-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		417, 9	R	0,183	
I-65		415, 9	R	0,00066	9-циклопропил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		415, 9	S	0,119	
I-66		459, 2	S	0,000020	4-(9-(4-фторфенокси)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		459, 2	R	0,00295	

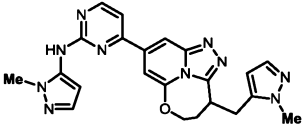
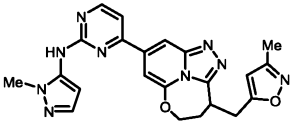
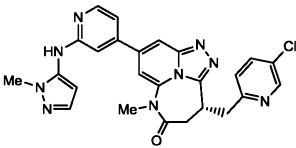
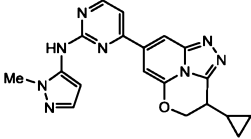
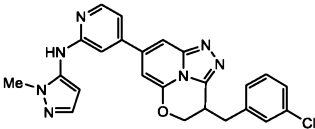
I-67		466,0	S	<0,000020	9-бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		466,0	S	0,00649	
I-68		432,0	R	0,000132	9-изобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		432,0	S	0,052	
I-69		417,9	R	0,000512	9-изопропил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		417,9	S	0,369	
I-70		483,2	R	0,000316	9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		482,9	S	0,0172	
I-71		457,9	R	0,000655	6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		457,9	S	0,189	

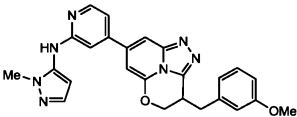
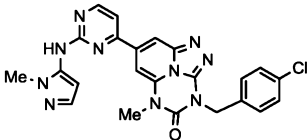
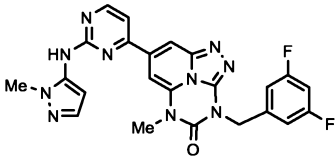
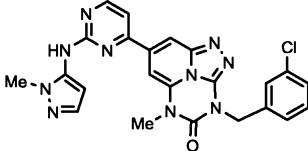
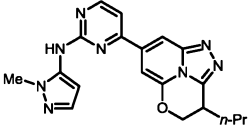
I-72		439, 2	3R 4S	<0,0000 20	4-(3-бензил-4-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		439, 2	3S 4R	0,00155	
I-73		497, 2	R	<0,0000 20	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		497, 2	S		
I-74		513, 1	R	<0,0000 20	9-(2-фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		513, 0	S	0,00285	
I-75		431, 1	R	0,00322	9-изобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		431, 1	S	0,718	
I-76		439, 2	3R 4R	<0,0000 20	4-(3-бензил-4-метил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		439, 2	3S 4S	0,00047	
I-77		476, 1	R	0,00031 1	4-(9-((5-хлорпиридин-3-ил)окси)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		476, 1	S	<0,0000 20	

I-78		475, 1	R	0,00461	4-(9-((5-хлорпиридин-3-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		475, 1	S	<0,00002 0	
I-79		484, 0	R		9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		484, 0	S	0,017	
I-80		458, 8		<0,00002 0	(S)-9-(3-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-81		454, 9	R	<0,00002 0	4-(3-(3-метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин

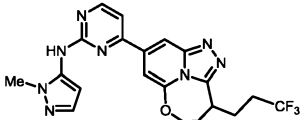
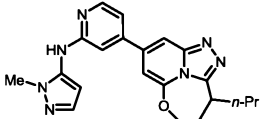
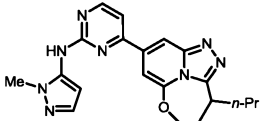
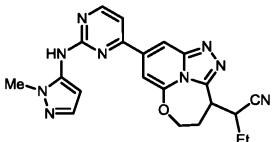
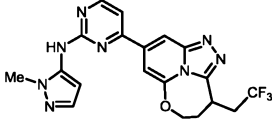
I-82		476,9	R	0,0006	4-(3-(3-хлор-4-фторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		476,8	S	0,0124	
I-83		475,9	R	0,000111	4-(3-(3-хлор-4-фторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-84		500,9	R	0,000102	9-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		500,9	S	0,0327	
I-85		514,0	R	<0,000020	9-(2-фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		514,0	S	0,0259	
I-86		457,2	R	0,009	6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-1,2,2a',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		457,2	S	0,212	

I-87		417,3	R	0,00694	9-изопропил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		417,2	S	1	
I-88		458,8	S	0,00636	4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		458,8	R	<0,000020	
I-89		496,2	R	<0,000020	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиридин-2-амин
		496,2	S	0,00231	
I-90		441,2	S	<0,000020	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиридин-2-амин
		441,2	R	0,000942	
I-91		460,2	S	0,000035	4-(9-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		460,2	R	0,0258	

I-92		443, 2	R	0,00242	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		443, 2	S	0,000085	
I-93		444	S	0,0182	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		444	R	<0,00002 0	
I-94		499, 9	R	0,598	(R)-9-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-95		374, 8		0,000751	4-(3-циклопропил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
I-96		457, 9		0,000149	4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин

I-97		453,9	R	<0,000020	4-(3-(3-метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин
		453,9	S	0,000794	
I-98		487,0		0,000273	3-(4-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-3H-1,2,2a¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-99		488,9		0,000113	3-(3,5-дифторбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-3H-1,2,2a¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-100		486,9		<0,000020	3-(3-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-3H-1,2,2a¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-101		377	S	0,0195	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-пропил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-ил)пиридин-2-амин
		377	R	0,000038	



I-102		445	R	0,0017	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-(3,3,3-трифторпропил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		445	S	0,000025	
I-103		390	R	0,00277	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-пропил-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		390	S	0,000026	
I-104		391	R	0,0023	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-пропил-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		391	S	<0,00002	
I-105		416	S	<0,00002	(S)-2-[4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)]-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-9-ил)бутаннитрил
		416	S	0,000082	
I-106		431	S	0,000168	N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		431	R	0,000088	

I-107		405	R	0,00185	4-(9-изобутил-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		405	S	0,000023	
I-108		459	R	0,00295	4-(9-(4-фторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		459	S	<0,000020	
I-109		460	S	0,000103	N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин
		460	R	<0,000020	
I-110		466	R	<0,000020	4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2-амин
		466	S	0,00014	
I-111		477	S	<0,000020	4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин
		477	R	0,0026	

1. MC [M+H]<sup>+</sup>  
2. Конфигурация CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>  
3. Анализ ингибитора ERK – Биологический пример 1  
4. Название сгенерировано программой ChemBioDraw Ultra 12.0

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи различных способов, изображенных на иллюстративных схемах реакций синтеза, показанных и описанных ниже. Исходные вещества и реагенты, использованные в получении таких соединений, в целом либо доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co., либо получены при помощи способов, известных специалистам в данной области, при следовании методикам, приведенным в источниках, таких как Fieser и Fieser, Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost и I. Fleming (Eds.) vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky и C.W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky и C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11 и Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Vol. 1-40. Следующие схемы реакций синтеза лишь иллюстрируют некоторые способы, при помощи которых можно синтезировать соединения согласно настоящему изобретению, и в данные схемы реакций синтеза могут быть внесены различные модификации, что будет предложено специалисту в данной области после ознакомления с раскрытием, содержащимся в настоящем описании.

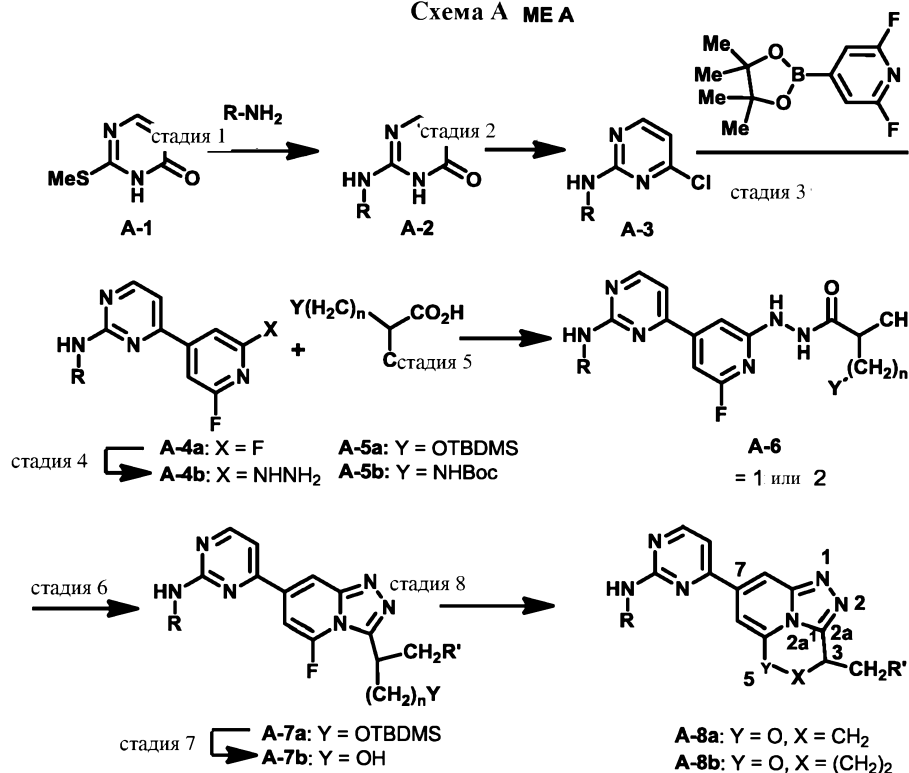
Исходные вещества и промежуточные соединения из схем реакций синтеза могут быть выделены и очищены, если требуется, при помощи стандартных методик, включая, без ограничения, фильтрацию,

дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и подобные. Такие вещества могут быть охарактеризованы с применением стандартных средств, в том числе физических констант и спектральных данных.

Если конкретно не указано иное, описанные в настоящем описании реакции предпочтительно проводят в инертной атмосфере при атмосферном давлении с температурой реакции в пределах от примерно -78 до примерно 150°C, более предпочтительно от примерно 0 до примерно 125°C и наиболее предпочтительно в целях удобства примерно при комнатной температуре (или температуре воздуха) или примерно 20°C.

Некоторые соединения на следующих схемах изображены с генерализованными заместителями; тем не менее, специалисту в данной области будет сразу же понятно, что природа R-групп может быть изменена с получением различных соединений, предполагаемых в настоящем изобретении. Более того, условия реакций также приведены в качестве примера, и альтернативные условия реакций широко известны. Последовательности реакций в нижеследующих примерах не предполагаются как ограничивающие объем настоящего изобретения, изложенный в формуле изобретения.

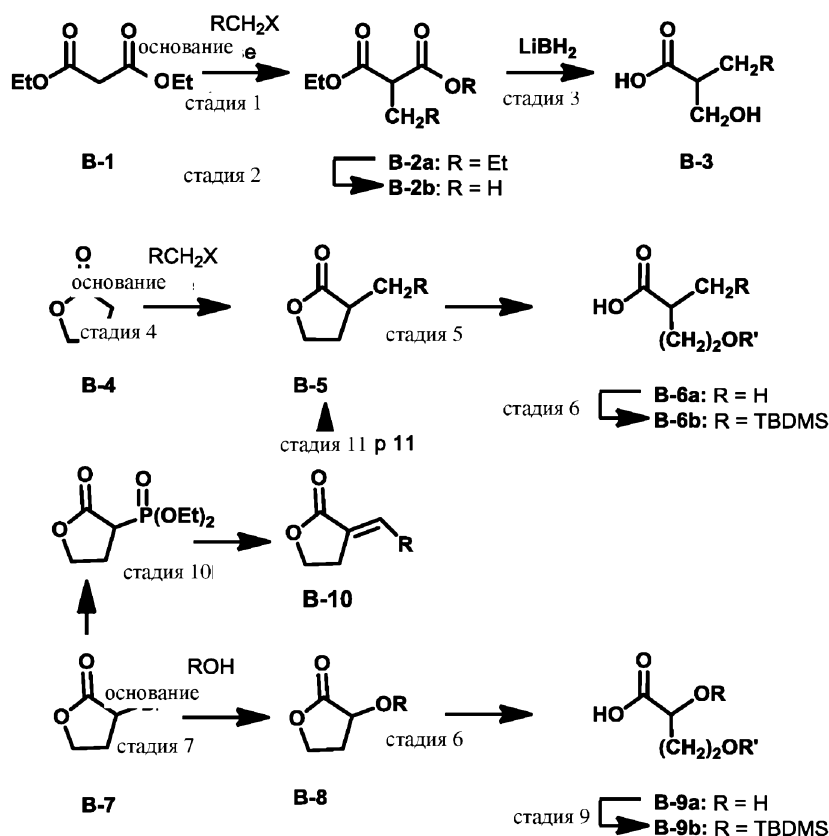
#### Схема A ME A



3-Замещенные производные 3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилена (A-8a) и 8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулены (A-8b) могут быть получены путем конденсации производного 4-(2-фтор-6-гидразинилпиридин-4-ил)пиримидин-2-амин (A-4b) с подходящим образом защищенной β- или γ-гидроксикислотой в присутствии катализатора конденсации. В то время как удобно использовать HATU, протоколы конденсации аминов и карбоновых кислот в значительной степени оптимизированы для пептидного синтеза, и другие эквивалентные способы будут известны специалисту в данной области.

Стандартный синтез триазолопиридинов включает дегидратацию 2-гидразидопиридина при помощи кипящего оксихлорида фосфора, концентрированной HCl или кипящего HOAc, что является относительно жесткими условиями, несовместимыми со многими функциональными группами. К синтезу триазолопиридинов и триазолопиримидинов были успешно применены модифицированные условия реакции Мицунобу (J.Y. Roberge et al., *Arkivoc* 2007 (xii):132-147). Сообщалось о циклизации с Cl<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub> с получением [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинов с хорошим выходом. (H. Warmhoff and M. Zahran, *Synthesis*, 1987 876; J.M. Cid et al., *J. Med. Chem.* 2012 55:8770). В настоящем описании авторы использовали *in situ* образование дибромид трифенилфосфина для запуска дегидративной циклизации промежуточного соединения ацилгидразина с получением A-6. Десилилирование первичного спирта и воздействие основанием приводит к замещению фтора с получением оксатриазоаценафталена A-8.

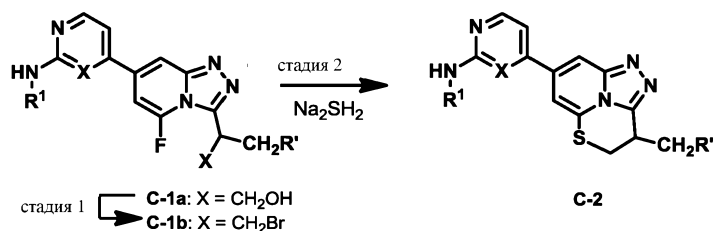
## Схема В МЕ В



Гидроксикислоты получают, как описано на схеме В. Требуемые β-гидроксикислоты легко получить путем алкилирования диэтилмалоната бензилгалогенидами, алкилгалогенидами и подобными соединениями с получением замещенных сложных диэфиров малоната. Селективный гидролиз позволяет получить полуэфир, который восстанавливают при помощи  $\text{LiBH}_4$  с получением α-замещенной β-гидроксикислоты В-3. Требуемые γ-гидроксикислоты получали путем алкилирования бутиролактона и последующей сапонификации и силилирования освободившейся гидроксильной группы. В качестве альтернативы, 2-бромбутиролактон может быть превращен в диэтил(2-оксотетрагидрофуран-3-ил)фосфонат и конденсирован с требуемым альдегидом с получением олефина, который может быть гидрогенизован с получением В-5. 3-Арилокси и 2-гетероарилокси-4-гидроксипропановые кислоты были получены при помощи синтеза простых эфиров Вильямсона с применением 2-бромбутиролактона и подходящего фенола.

В вариации (схема С) внутримолекулярной циклизации А-7б использован 2-стадийный способ, включающий превращение первичного спирта в соответствующий бромид (или другую уходящую группу) и присоединение бивалентного нуклеофила, такого как  $\text{Na}_2\text{S}$ , для замещения атома брома и фтора и введения нового кольца.

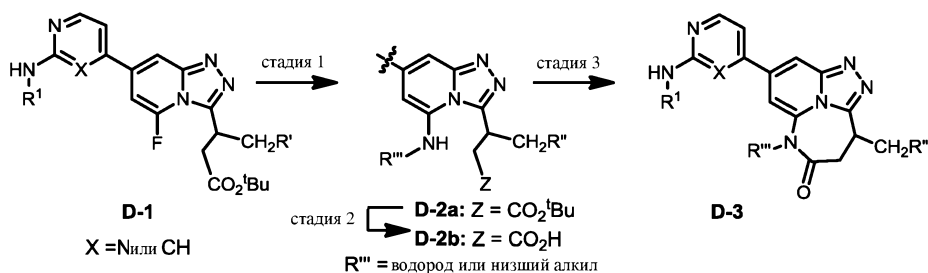
## Схема С МЕ С



Двухстадийный способ образования трициклических ε-лактамов включает синтез 5-фтортриазолопиридинового ядра с замещенной пропановокислотной боковой цепью и последующее замещение фтора аммиаком или первичным амином и последующей конденсацией амина с боковой группой карбоновой кислоты схемы D. Требуемое исходное вещество D-1 получают при помощи способа, аналогичного последовательности, описанной на схеме А, в которой N-защищенную β- или γ-аминокислоту заменили 4-трет-бутил-2-замещенным-сукцинатом. Замещение фтора аммиаком или первичным амином позволяет получить D-2a ( $\text{R}''' = \text{H}$  или  $\text{Me}$  соответственно). Указанный трет-бутиловый сложный эфир гидролизуют, и полученную аминокислоту D-2b циклизуют с образованием D-3. Специалисту в данной области будет понятно, что соответствующий δ-лактамы может быть получен

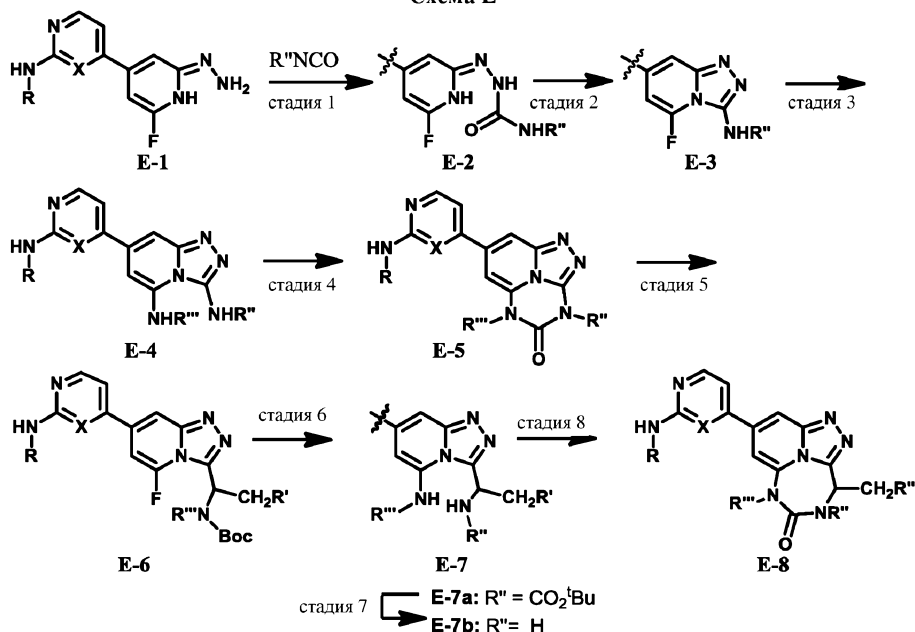
аналогичным образом из замещенной малоновой кислоты.

Схема D

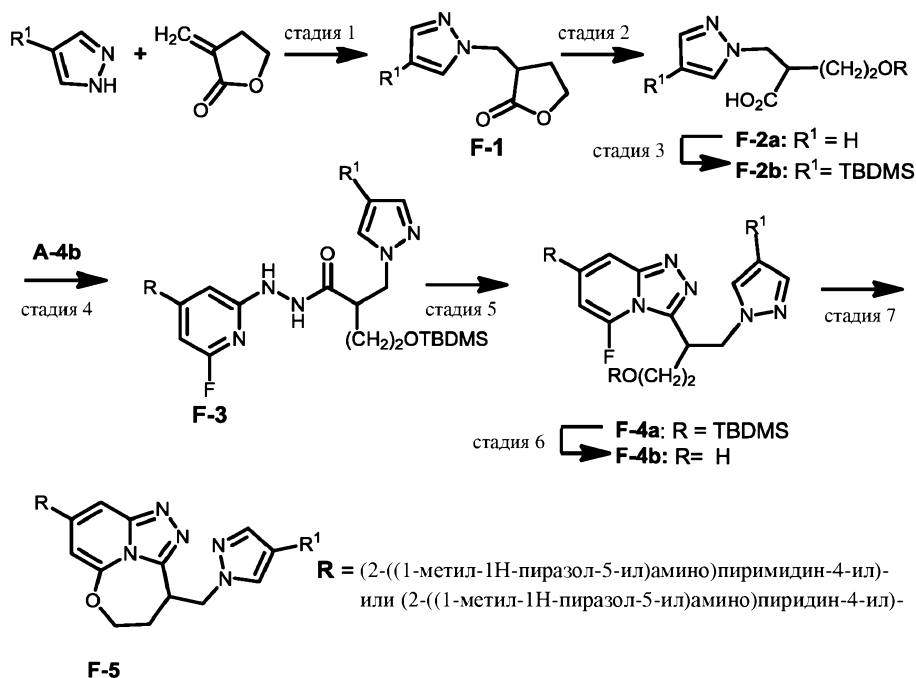


3,5-Дигидро-1,2,3,5,8b-пентаазааценафтилен-4-он (E-5) и 8,9-дигидро-6H-1,2,6,8,9b-пентаазабензо[cd]азулен-7-он (E-6) получают, как изображено на схеме E. 6-членные мочевины получают путем конденсации гидразина A-4b с изоцианатом с получением E-2, который циклизуют с получением триазолопиридина E-3, на который воздействуют аммиаком или первичным амином с получением E-4. Циклизация с карбонилдиимидазолом позволяет получить мочевины. Последовательность позволяет обеспечивать селективное введение заместителей для каждого атома азота мочевины. Семичленные мочевины E-8 получают путем конденсации с N-защищенной α-аминокислотой, которую подвергают конденсации с гидразином и циклизации с получением E-6, который превращают в мочевины путем замещения фтора, описанного выше. Когда необходимы соединения, в которых R'' представляет собой метил, требуемые N-метил-N-Вос-α-аминокислоты доступны из коммерческих источников или легко получаемы.

Схема E

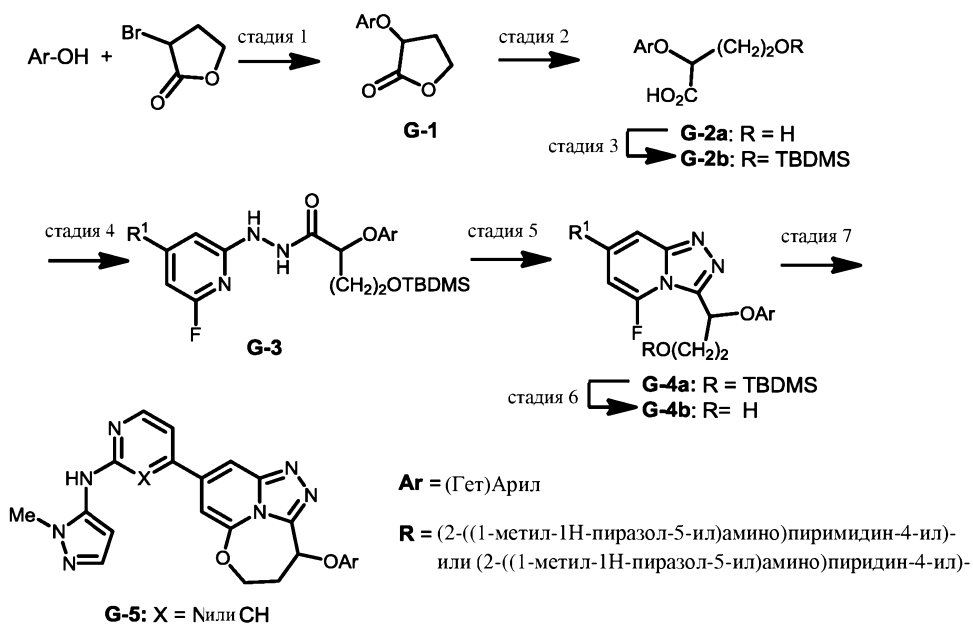


Содержащие оксепин трициклические остовы можно получить из соответствующих γ-гидроксикарбоновых кислот. Соединения, содержащие 1-пиразолил или 1-имидазолильную связь, могут быть получены путем присоединения по Михаэлю нуклеофила к 3-метилендигидрофуран-2(3H)-ону (схема F, стадия 1). Алкилирование γ-бутиролактона алкилгалогенидами или бензилгалогенидами позволяет получить требуемые промежуточные соединения 2-замещенной-4-гидроксипропановой кислоты. В качестве альтернативы, 2-бром-γ-бутиролактон может быть замещен фенолами (схема G, стадия 1) с получением аналогов, в которых заместитель при C-9 присоединен при помощи простой эфирной связи. Специалисту в данной области будет сразу очевидно, что присоединение спирта или фенола к 3-метилендигидрофуран-2(3H)-ону позволит получить простой эфир, содержащий боковые цепи (табл. I, I-29) После защиты гидроксильной группы, конденсации с гидразином, циклизации с образованием [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинового остова, снятия защиты и, наконец, замещения фтора для введения оксепина реакция продолжается, как описано выше.



Аналоги (9-арилокси- или гетероарилокси-)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил получают из обязательно замещенных 2-арилокси-3-гидроксипропановых производных или обязательно замещенных 2-гетероарилокси-3-гидроксипропановых производных, как изображено на схеме G.

Схема G



#### Биологическая активность

Определение действия соединения формулы (I) на активность ERK возможно посредством ряда прямых и непрямых способов обнаружения. Конкретные иллюстративные соединения, описанные в настоящем описании, измеряли на предмет ингибирования ими ERK (биологический пример 1). Диапазон связывающей активности в отношении ERK составлял от менее 1 нМ до примерно 10 мкМ. Функциональный анализ на основе клеток (биологический пример 2) использовали для определения действия ингибиторов ERK на передачу сигнала ниже по каскаду взаимодействий путем анализа фосфорилирования P90RSK.

Цитотоксическое и цитостатическое действие иллюстративных соединений формулы (I) измеряли путем помещения линии пролиферирующих клеток опухоли млекопитающего в культуральную клеточную среду, добавления соединения формулы (I), культивирования клеток в течение периода от примерно 6 ч до примерно 5 дней и измерения выживаемости клеток (биологический пример 2). Были использованы анализы клеток *in vitro* для измерения выживаемости, т.е. пролиферации (IC<sub>50</sub>), цитотоксичности

(EC<sub>50</sub>).

### Дозировка и введение

В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции или лекарственные средства, содержащие соединения согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один терапевтически инертный носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, а также способы применения соединений согласно настоящему изобретению для получения таких композиций и лекарственных средств. В одном примере соединения формулы (I) с требуемой степенью чистоты могут быть получены путем смешения с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, нетоксичными для реципиентов в дозировках и концентрациях, используемых в лекарственной форме, при температуре воздуха или при подходящем pH. pH состава зависит в основном от конкретного применения и концентрации соединения, но обычно варьирует в пределах от примерно 3 до примерно 8. В одном примере соединения формулы I составляют в ацетатном буфере при pH 5. В другом варианте реализации соединения формулы I стерильны. Соединение может храниться, например, в форме твердой или аморфной композиции, в форме лиофилизированного состава или в форме водного раствора.

Соединения составляют, дозируют и вводят образом, сообразным надлежащей медицинской практике. Факторы, которые следует учитывать в данном контексте, включают конкретное нарушение, подвергающееся лечению, тяжесть нарушения, конкретный пациент, подвергающийся лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причина нарушения, место доставки агента, способ введения, расписание введения и другие факторы, известные практикующим врачам. "Эффективное количество" соединения для введения будет определено такими соображениями, и является минимальным количеством, необходимым для ингибирования активности ERK. Обычно такое количество может быть меньше количества, являющегося токсичным для нормальных клеток или пациента в целом.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различным образом в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. В целом изделие для распространения включает контейнер, в котором депонирован фармацевтический состав в подходящей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают материалы, такие как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и подобные. Контейнер также может включать комплекс контроля первого вскрытия для предотвращения недискретного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере находится этикетка, описывающая содержимое контейнера. Этикетка также может содержать требуемые предупреждения.

Могут быть приготовлены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение формулы (I), причем указанные матрицы находятся в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъецируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и лейпролида ацетата), и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Доза для лечения пациентов-людей может варьировать от примерно 0,1 до примерно 1000 мг соединения формулы (I). Типичная доза может составлять от примерно 1 до примерно 300 мг указанного соединения. Дозу можно вводить один раз в сутки (QD), два раза в сутки (BID) или более часто, в зависимости от фармакокинетических и фармакодинамических свойств, включая абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение конкретного соединения. Кроме того, факторы токсичности могут оказывать влияние на дозировку и режим введения. При пероральном введении пилюлю, капсулу или таблетку можно принимать внутрь ежедневно или менее часто в течение определенного периода времени. Режим может быть повторен в ряде циклов терапии.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить любыми подходящими путями, включая пероральное, местное (включая буккальное и сублингвальное), ректальное, вагинальное, чрескожное, парентеральное, подкожное, интраперитонеальное, внутривенное, интраартериальное, интратекальное, эпидуральное и интраназальное, и, при необходимости, для местного воздействия внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, интраартериальное, интраперитонеальное и подкожное введение.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в любой удобной форме для введения, например, таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиториях, гелей, эмульсий, пластырей и т.д.

Такие композиции могут содержать компоненты, обычные для фармацевтических препаратов, например разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, объемобразующие агенты и дополнительные активные агенты.

Обычный состав получают путем смешения соединения согласно настоящему изобретению и носителя или вспомогательного вещества. Подходящие носители и вспомогательные вещества хорошо из-

вестны специалистам в данной области и подробно описаны, например, в Ansel, H.C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, R.C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Составы также могут включать один или более буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, скользящих веществ, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизирующих добавок, разбавителей и других известных добавок для обеспечения простоты лекарственного средства (например, соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или содействия получению фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Для перорального введения могут применяться таблетки, содержащие различные вспомогательные вещества, такие как лимонная кислота, а также различные дезинтегрирующие агенты, такие как крахмал, альгиновая кислота и конкретные комплексные силикаты, и связывающие агенты, такие как сахароза, желатин и камедь. Кроме того, для целей таблетирования подходят смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции сходного типа также могут быть использованы в форме мягких и твердых заполненных желатиновых капсул. Следовательно, предпочтительные вещества включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения желательны водные суспензии или эликсиры, содержащееся в них активное соединение может быть объединено с различными подсластителями или ароматическими добавками, красителями или красками и, при необходимости, эмульгаторами или суспендирующими агентами, совместно с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Примером подходящей лекарственной формы для перорального введения является таблетка, содержащая примерно 25, 50, 100, 250 или 500 мг соединения согласно настоящему изобретению, составленного примерно с 90-30 мг безводной лактозы, примерно 5-40 мг кроскармеллозы натрия, примерно 5-30 мг поливинилпирролидона (PVP) K30 и примерно 1-10 мг стеарата магния. Измельченные в порошок ингредиенты сначала смешивают друг с другом, а затем смешивают с раствором PVP. Полученную композицию можно высушить, гранулировать, смешать со стеаратом магния и спрессовать в форму таблетки при помощи стандартного оборудования. Пример аэрозольного состава может быть получен путем растворения соединения согласно настоящему изобретению, например 5-400 мг, в подходящем буферном растворе, например фосфатном буфере, добавления вспомогательного вещества, например соли, такой как хлорид натрия, при необходимости. Раствор можно отфильтровать, например, при помощи 0,2 микронного фильтра, для удаления примесей и посторонних включений.

В одном варианте реализации фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере один дополнительный антипролиферативный агент.

Вариант реализации, следовательно, включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль. Дополнительный вариант реализации включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

Дополнительно, в настоящем изобретении предложены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, совместно с его ветеринарным носителем. Ветеринарные носители представляют собой вещества, подходящие для цели введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые в остальном инертны или приемлемы в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Такие ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или любым другим желательным путем.

Комбинированная терапия.

Соединения формулы (I) можно применять сами по себе или в комбинации с другими терапевтическими агентами для лечения заболевания или нарушения, описанных в настоящем документе, такого как гиперпролиферативное заболевание (например, раковое заболевание). В конкретных вариантах реализации соединение формулы (I) объединено в фармацевтический комбинированный состав или схему применения в качестве комбинированной терапии со вторым соединением, обладающим антигиперпролиферативными свойствами или подходящим для применения для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, ракового заболевания). Указанное второе соединения фармацевтического комбинированного состава или схемы применения предпочтительно обладает дополняющим соединением формулы (I) действием, таким образом, что они не оказывают отрицательного влияния друг на друга. Комбинированная терапия может обеспечивать "синергизм" и являться "синергетической", т.е. эффект, достигаемый при совместном применении активных ингредиентов, является более сильным, чем сумма эффектов, достигаемых при раздельном применении соединений.

Введение комбинированной терапии можно осуществлять в одновременном или последовательном режиме. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введения. Комбинированное введение включает совместное введение, с применением отдельных составов или одного



фармацевтического состава, и последовательное введение в любом порядке, причем предпочтительно имеет место период времени, когда оба (или все) активные агенты одновременно оказывают свои биологические действия.

Подходящими дозировками любого из вышеуказанных совместно вводимых агентов являются такие, которые используются в настоящее время, и которые могут быть уменьшены в связи с комбинированным действием (синергией) новообнаруженного агента и других химиотерапевтических агентов или способов лечения.

Таким образом, комбинированные варианты терапии согласно настоящему изобретению включают введение по меньшей мере одного соединения формулы (I), или стереоизомера, геометрического изомера, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли и применение по меньшей мере одного способа лечения ракового заболевания. Количества соединения (соединений) формулы (I) и другого фармацевтически активного химиотерапевтического агента (агентов) и относительного времени введения будут выбраны для достижения требуемого комбинированного терапевтического эффекта.

Изделия.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено изделие, или "набор", содержащее вещества, подходящие для применения для лечения заболеваний и нарушений, описанных выше. В одном варианте реализации указанный набор содержит контейнер, содержащий соединение формулы (I), или его стереоизомер, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль. Набор может дополнительно содержать этикетку или инструкцию по применению на контейнере или при нем. Термин "инструкция по применению" применяется в отношении инструкций, обычно включенных в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, содержащих информацию о показаниях, применению, дозировке, введению, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся применения таких терапевтических продуктов. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, блистерные упаковки и т.д. Контейнер может быть составлен из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать соединение формулы (I) или его состав, который является эффективным для лечения состояния, и может иметь стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой пакет или флакон с раствором для внутривенного введения, имеющий пробку с возможностью прокола иглой для подкожных инъекций). По меньшей мере один активный агент в композиции представляет собой соединение формулы (I). В качестве альтернативы или дополнительно изделие может дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтический разбавитель, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. Также оно может включать другие материалы, являющиеся желательными с коммерческой и пользовательской точек зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

В другом варианте реализации наборы подходят для доставки твердых пероральных форм соединения формулы (I), таких как таблетки или капсулы. Такой набор может включать ряд единичных лекарственных форм. Примером такого набора является "блистерная упаковка". Блистерные упаковки широко известны в упаковочной промышленности и широко применяются для упаковки фармацевтических единичных лекарственных форм.

Согласно одному варианту реализации набор может содержать (a) первый контейнер с соединением формулы (I), содержащимся в нем; и дополнительно (b) второй контейнер со вторым фармацевтическим составом, содержащимся в нем, причем указанный второй фармацевтический состав содержит второе соединение с антигиперпролиферативной активностью. В качестве альтернативы или дополнительно указанный набор также может содержать третий контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буфер, раствор Рингера и раствор декстрозы. Также оно может включать другие материалы, являющиеся желательными с коммерческой и пользовательской точек зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

Следующие примеры иллюстрируют получение и биологическую оценку соединений в рамках объема настоящего изобретения. Примеры и составы, следующие ниже, предоставлены для обеспечения более четкого понимания настоящего изобретения специалистами в данной области и осуществления настоящего изобретения. Их не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения, но лишь как иллюстрирующие и представляющие настоящее изобретение. Следующие сравнительные примеры иллюстрируют способы получения аминов, необходимых для получения ингибиторов ERK, охваченных в настоящем изобретении.

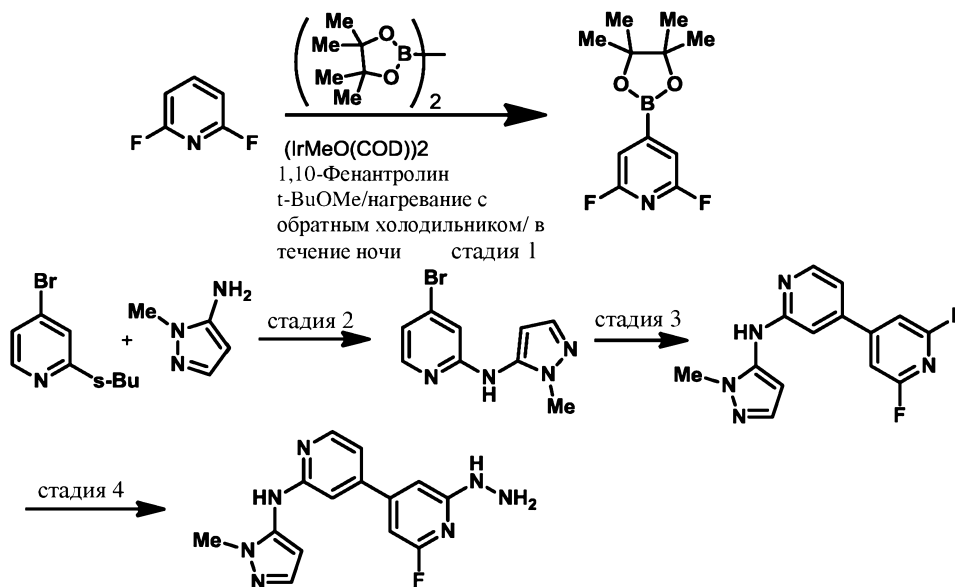
Для разделения рацемических смесей были использованы следующие протоколы хроматографических методов. Аналитическую хроматографию проводили на UPC2 SFC (Supercritical Fluid Chromatography, Сверхкритическая жидкостная хроматография, СЖХ) компании Waters Inc. Концентрации образцов обычно составляли около 0,2 мг/мл, и образцы в объеме 2 мкл вводили в колонку Chiralpak AS-H 5 мкм (2,1×50 мм) компании Chiral Technologies Inc. Образец элюировали градиентом CO<sub>2</sub>/MeOH (с 0,1% содержанием вод. NH<sub>3</sub>) (от 5 до 60% MeOH в течение 2 мин) при линейной скорости потока 4 мл/мин. Температуру колонки поддерживали на 40°C, и обратное давление составляло 120 бар. Пики детектировали при помощи УФ диодно-матричного детектора и характеризовали при помощи детектора

Single Quad Mass Spec. Detector (SQD).

Препаративную СФХ проводили с использованием - Thar 350 SFC компании Waters Inc. Концентрации образцов обычно составляли около 30 мг/мл в MeOH, и образцы в объеме 1500 мкл вводили в колонку -Chiralpak AS-H 5 мкм (30×250 мм) компании Chiral Technologies Inc. Образец элюировали изократическим элюентом, содержащим градиент 70% CO<sub>2</sub> и 30% MeOH (с 0,1% содержанием вод. NH<sub>3</sub>), при линейной скорости потока 150 мл/мин. Температуру колонки поддерживали на 20°C, и обратное давление составляло 100 бар. Пики детектировали при помощи УФ-детектора при 240 нм.

Сравнительный пример 1.

4-(2-Фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амин



Стадия 1. К смеси 2,6-дифторпиридина (100 г, 0,869 моль) в МТБЕ (1,0 л) добавляли бис-(пинаколато)дибор (250 г, 0,984 моль), бис-(1,5-циклооктадиен)ди-μ-метоксидиридий(I) (5,00 г) и 1,10-фенантролин (5,00 г). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч в токе газообразного азота. Смесь выпаривали с получением коричневого твердого вещества, которое растворяли в петролейном эфире, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя петролейным эфиром, с получением 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридина (80,0 г, 38,3%) в виде твердого белого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,09 (s, 2H), 1,28 (s, 12H).

Стадия 2. Раствор 4-бром-2-фторпиридина (210 г, 1,2 моль), 1-метил-1H-пиразол-5-иламина (140 г, 1,44 моль) и трет-бутоксид натрия (230 г, 2,4 моль) в ДМСО (4 л) нагревали до 125°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом EtOAc/петролейный эфир (продукт элюировали 50% EtOAc), с получением 190 г 4-бром-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин в виде твердого желтого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,90 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 6,87 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,09 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,61-3,77 (m, 3H).

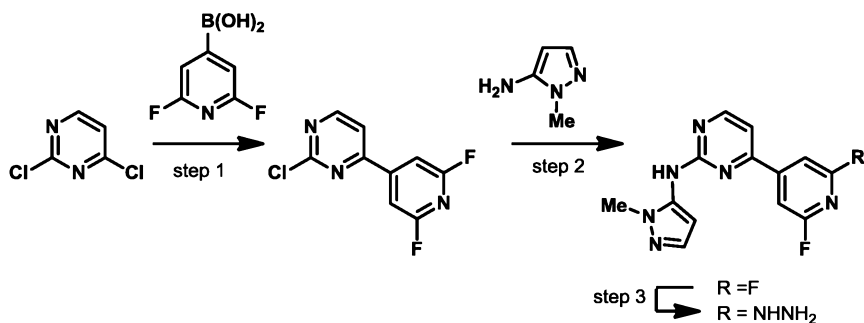
Стадия 3. Раствор 4-бром-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амин (120 г, 0,476 моль), 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридина (1,5 экв., 172 г, 0,714 моль), карбоната цезия (310 г, 0,952 моль) и (dppf)Pd(II)Cl<sub>2</sub> (0,10 экв., 172 г, 0,0476 моль) в MeCN (1 л) и воде (500 мл) дегазировали. Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (продукт элюировали 10% MeOH), с получением 74 г 4-(2-(2,6-дифтор-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амин в виде твердого желтого вещества).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,30 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=5,2, 2,0 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,63 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,20 (d, J=2 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H).

Стадия 4. К раствору 4-(2,6-дифтор-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амин (640 мг, 2,228 ммоль) в EtOH (2700 мг, 3,4 мл, 58 ммоль) добавляли гидразин (0,196 мл, 197,7 мг, 65 % водный раствор). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч. Образовавшийся в результате реакции осадок фильтровали с получением 468 мг 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амин, который использовали без дальнейшей очистки.

Сравнительный пример 2.

4-(2-Фтор-6-гидразинилпиридин-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин



Способ А.

Стадия 1. Во флакон помещали 2,4-дихлорпиримидин (1,4 экв., 1312,6 мг, 8,8106 ммоль), (2,6-дифтор-4-пиридил)бороновую кислоту (1 г, 6,29 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,07 экв., 325,60 мг, 0,44053 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 экв., 2870,7 мг, 0,697 мл, 8,81 ммоль) в MeCN (14 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл), дегазировали N<sub>2</sub>, герметично закрывали и нагревали при 95°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO 24 г колонка), элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 30% EtOAc), с получением 905 мг 2-хлор-4-(2,6-дифторпиридин-4-ил)пиримидина в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 2. Во флакон помещали 2-хлор-4-(2,6-дифтор-4-пиридил)пиримидин (905 мг, 3,9763 ммоль), 2-метилпиразол-3-амин (1,1 экв., 424,8 мг, 4,3739 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 экв., 1943,4 мг, 5,9644 ммоль), ксантфос (0,20 экв., 460,16 мг, 0,79525 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,10 экв., 364,12 мг, 0,39763 ммоль) в диоксане (12 мл), дегазировали N<sub>2</sub>, герметично закрывали и нагревали в течение 2 ч. Дополнительно добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (180 мг) и ксантфос (230 мг) и продолжали нагревание в течение 2 ч. Раствор фильтровали через CELITE, разделяли между водой (100 мл) и EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO 24 г колонка), элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 50% EtOAc), с получением 455 мг 4-(2,6-дифтор-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин в виде твердого желтого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. К суспензии 4-(2,6-дифтор-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (455 мг, 1,263 ммоль) в EtOH (10 мл) по каплям добавляли гидразин (3,0 экв., 0,123 мл, 3,788 ммоль). Полученную темную смесь нагревали при 70°C в течение 8 ч. Раствор охлаждали и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество растирали с H<sub>2</sub>O и высушивали с получением 254 мг 4-(2-фтор-6-гидразинилпиридин-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

Способ В.

Стадия 1. 2-Метилсульфанил-1Н-пиримидин-6-он (143 мг, 1,0058 ммоль) и 2-метилпиразол-3-амин (2,0 экв., 2,0115 ммоль) нагревали при 150°C в течение 24 ч. Расплав растворяли в ДХМ и вводили в SiO<sub>2</sub> колонку (12 г), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 100 мг 2-(2-метил-2Н-пиразол-3-иламино)-3Н-пиримидин-4-она.

Стадия 2. Смесь 2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]-1Н-пиримидин-6-она (1 г, 5,2304 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (10 мл, 106,2 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали в открытой колбе с конденсатором при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, осадок разделяли между EtOAc и насыщ. вод. NaHCO<sub>3</sub>. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Осадок очищали на SiO<sub>2</sub> колонке (24 г), элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 50% EtOAc), с получением 720 мг (4-хлорпиримидин-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,28 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (brs, 1H), 6,82 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H).

Стадия 3. Во флакон помещали (2,6-дифтор-4-пиридил)бороновую кислоту (1,20 экв., 9,16 ммоль), 4-хлор-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (1,60 г, 7,63 ммоль), (dppf)PdCl<sub>2</sub> (0,08 экв., 0,611 ммоль) и 1 М вод. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 экв., 11,4 ммоль, 1,0 моль/л) в MeCN (22 мл), дегазировали, герметично закрывали и нагревали при 95°C в течение 1,5 ч. Смесь разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Осадок вводили методом сухого ввода в 40 г SiO<sub>2</sub> колонка и элюировали 0-100% EtOAc в гептане с получением 1,742 г 4-(2,6-дифтор-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин.

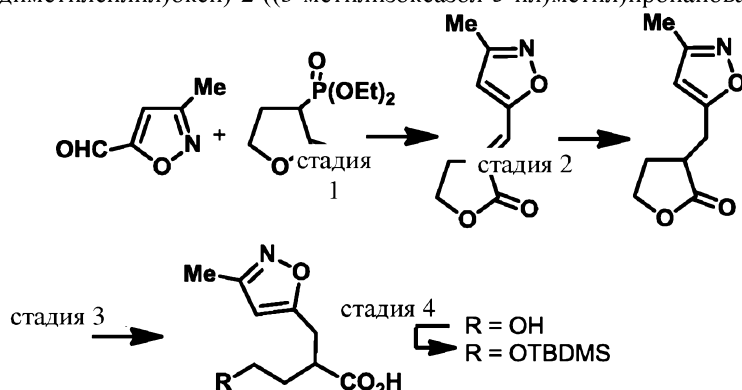
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 8,62 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,755 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,23 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,95 (brs, 1H), 6,36 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

LCMS: (M+H<sup>+</sup>): 289,0.

Стадия 4. К суспензии 4-(2,6-дифтор-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (455 мг, 455 мг, 1,263 ммоль) в EtOH (10 мл) по каплям добавляли гидразин (3,0 экв., 123,9 мг, 0,123 мл, 3,788 ммоль). Полученную темную смесь нагревали при 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали под вакуумом и растирали с водой. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали небольшим количеством EtOH, высушивали с получением 254 мг 4-(2-фтор-6-гидразинилпиридин-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

Сравнительный пример 3.

3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)пропановая кислота



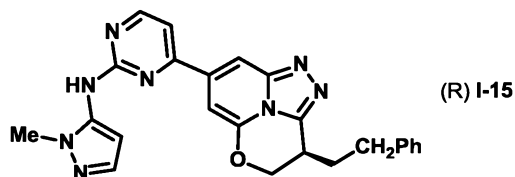
Стадия 1. К раствору 4-метилтиазол-2-карбальдегида (1,8 г, 14,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) при перемешивании добавляли 3-(трифенилфосфоранилиден)дигидрофуран-2(3H)-он (9,8 г, 28,4 ммоль, CASRN 34372-07-5). Смесь перемешивали при примерно 26°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом петролейный эфир/EtOAc (от 5 до 13% EtOAc), с получением (Z)-3-((4-метилтиазол-2-ил)метил)дигидрофуран-2(3H)-она (1,35 г, выход 50%) в виде твердого белого вещества.

Стадия 2. К раствору соединения (Z)-3-((4-метилтиазол-2-ил)метил)дигидрофуран-2(3H)-она (1,35 г, 6,9 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (10%, 100 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (30 psi, 2,04 атм.) при примерно 26°C в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением соединения 3-((4-метилтиазол-2-ил)метил)дигидрофуран-2(3H)-она (1,3 г, выход 95%) в виде желтоватого масла.

Лактоновое кольцо может быть дегидролизовано в основных условиях, и гидроксильная группа полученной гидроксикислоты может быть силилирована трет-бутилдиметилхлорсиланом, как описано в опыте 1.

Пример 1.

(R)-4-(3-Бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-15)



2-Бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропановая кислота - трет-бутилдиметилхлорсилан (4,4 г, 2,5 экв., 28,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли к смеси 2-бензил-3-гидроксипропановой кислоты (2,419 г, 11,41 ммоль, CASRN 6811-98-9) и имидазола (9,0 г, 57,05 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФА (25 мл) и охлаждали до 0-5°C. Смесь перемешивали в течение 24 ч, концентрировали под вакуумом и осадок разделяли между водой и Et<sub>2</sub>O. Органические экстракты последовательно промывали водой, 1% водной лимонной кислотой, водой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4,09 г масляного осадка, который использовали в следующей операции без очистки.

Осадок добавляли к смеси K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 г, 2,5 экв., 25 ммоль) в воде (50 мл) и MeOH (100 мл). Смесь перемешивали в течение 24 ч, концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (120 мл) и дважды экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Органические экстракты отбрасывали, и водный раствор подкисляли до pH 4 при помощи лимонной кислоты. Затем смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O, органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 10,23 г 2-бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропановой кислоты.

МС: m/z 295.

Стадия 5 (схема А). НАТУ (224 мг, 1,15 экв., 0,5783 ммоль) по порциям добавляли к смеси 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1H-пиридин-2-она гидразона (151 мг, 0,5028 ммоль), 2-бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропановой кислоты (163 мг, 1,10 экв., 0,5531 ммоль) и TEA (0,21 мл, 3,0 экв., 1,508 ммоль) в ДМФА (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь

концентрировали под вакуумом, осадок разделяли между водой и EtOAc. Органические экстракты промывали водой, 1% вод. лимонной кислотой, вод.  $\text{NaHCO}_3$ , соевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 2-бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N'-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2(1H)-илиден)пропанегидразида (329 мг, 96%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: m/z 577.

Стадия 6. Трифенилфосфина дибромид (460 мг, 1,055 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к смеси 2-бензил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N'-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2(1H)-илиден)пропанегидразида (242 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 2,635 ммоль, 6,25 экв.) в MeCN (6 мл) и раствор нагревали при 60-80°C в герметично закрытом флаконе в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем перемешивали с водой (5 мл) в течение 20 мин. Смесь концентрировали до небольшого объема и разделяли между водой и EtOAc. Органические экстракты последовательно промывали 1% вод. лимонной кислотой, водой, соевым раствором, затем высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 12 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 100% EtOAc), с получением 212 мг (90%) 4-(3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

МС: m/z 559.

Стадия 7.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,18 мл, 1,43 ммоль, 8,0 экв.) добавляли к раствору 4-(3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (100 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (6 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч, концентрировали под вакуумом, и осадок разделяли между вод.  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc. Органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок растирали со смесью гексан/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1) и фильтровали с получением 64 мг (80%) 2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)-3-фенилпропан-1-ол.

МС: m/z 445.

Стадия 8.

Способ А. Гидрид натрия (288 мг, 7,2 ммоль, 20 экв., 60% дисперсия в минеральном масле) по порциям добавляли к раствору 2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)-3-фенилпропан-1-ол (160 мг, 0,36 ммоль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и затем нагревали в герметично закрытом флаконе при 85°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщ. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали MeTHF. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 12 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 40 мг (26%) рацемического 4-(3-бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-17).

Способ В. бис-(Триметилсилил)амид натрия в THF (1 M, 0,11 мл, 0,11 ммоль) добавляли одной порцией к тщательно перемешиваемому раствору 2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)-3-фенилпропан-1-ол (22 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) при 80°C. Сразу после добавления смесь гасили 5% вод.  $\text{KHSO}_4$ , затем разделяли между водой и EtOAc. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на 4 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (0-8% MeOH), с получением 9,3 мг (44%) рацемического 4-(3-бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

МС: m/z 425.

40 мг рацемической смеси разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральном носителе.

(R)-4-(3-Бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((R)-1-15): 8,3 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,95 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,29 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=11,0, 6,2 Гц, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (dd, J=14,0, 6,1 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=14,0, 8,3 Гц, 1H).

МС: m/z 425.

(S)-4-(3-Бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((S)-1-15): 8,7 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,95 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=11,0, 4,5 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (dd,



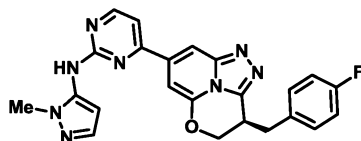
4-(3-(3-Хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-96) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-хлорбензил)пропионовая кислота заменила 2-бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропановую кислоту и (6'-фтор-2'-гидразино[4,4']бипиридинил-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин заменил [4-(2-фтор-6-гидразинопиридин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин.

4-(3-(3-Метоксibenзил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-97) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-метоксibenзил)пропионовая кислота заменила 2-бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропановую кислоту и (6'-фтор-2'-гидразино[4,4']бипиридинил-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин заменил [4-(2-фтор-6-гидразинопиридин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3-пропил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин (I-101) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-пентановая кислота заменила 2-бензил-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропановую кислоту.

Пример 2.

4-(3-(4-Фторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-44)



Стадия 1. К раствору диметил-2-(4-фторбензил)малоната (1 г, 4,037 ммоль) в THF (10 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH (106,36 мг, 4,44 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляли водой и промывали EtOAc (30 мл). Водную фазу подкисляли 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 818 мг (89,5%) моноэфира в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки: МС m/z 226.

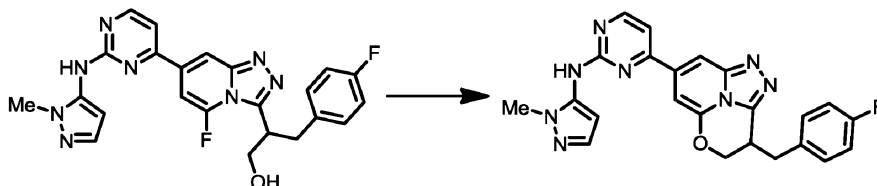
Стадия 2. К ледяному раствору 2-[(4-фторфенил)метил]-3-метокси-3-оксипропановой кислоты (818 мг, 3,61 ммоль) в IPA (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли LiBH<sub>4</sub> в THF (2М, 3,61 мл, 7,23 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Его гасили добавлением 1н. HCl по каплям с охлаждением (выделение газа!), пока раствор не становился кислым. Органический растворитель удаляли под вакуумом. Водный остаток экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 740 мг (100%) 2-[(4-фторфенил)метил]-3-гидроксипропановой кислоты в виде прозрачной смолы, которую использовали без дальнейшей очистки.

МС m/z 198.

Стадия 3. Смесь 2-[(4-фторфенил)метил]-3-гидроксипропановой кислоты (748 мг, 3,77 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилана (3,41 г, 22,64 ммоль) и имидазола (3,08 г, 45,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ее разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (24 г колонка ISCO), элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 50% EtOAc), с получением 516 мг (43,7%) 2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты в виде прозрачного сиропа.

МС m/z 312.

Опосредованную HATU конденсацию 2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты и 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-она гидразина (стадия 4), опосредованную Ph<sub>3</sub>P·Br<sub>2</sub> циклизацию ацилгидразина (стадия 5) и BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> десилилирование спирта (стадия 6) проводили в соответствии со стадиями 5-7 примера 1.



Стадия 7. К раствору 2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-(4-фторфенил)пропан-1-ола (93 мг, 0,20 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DBU (0,45 мл, 3,01 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем нагревали при 75°C в течение 4 ч. Дополнительно добавляли DBU (0,45 мл) и рас-

твор нагревали при 65°C в течение ночи. Раствор концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO, колонка 12 г), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 32,5 мг (36,5%) I-44 в виде твердого желтого вещества.

Рацемический продукт разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральной колонке с получением:

(R)-4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,95 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,58 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36-3,21 (m, 1H), 3,05 (dd, J=14,0, 7,9 Гц, 1H).

МС: m/z 442;

(S)-4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,95 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,58 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36-3,25 (m, 1H), 3,05 (dd, J=14,1, 7,9 Гц, 1H).

МС: m/z 442;

4-(3-(4-Метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-50) получали аналогичным образом, за исключением того, что диметил-2-(4-метоксибензил)малонат заменил диметил-2-(4-фторбензил)малонат.

(R)-4-(3-(4-Метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, J=11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,72 (d, J=11,5 Гц, 6H), 3,34-3,23 (m, 1H), 2,97 (dd, J=14,1, 8,4 Гц, 1H).

МС: m/z 454.

(S)-4-(3-(4-Метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, J=11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,72 (d, J=11,5 Гц, 6H), 3,35-3,23 (m, 1H), 2,97 (dd, J=14,1, 8,4 Гц, 1H).

МС: m/z 454.

4-(3-(3,4-Дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-53) получали аналогичным образом, за исключением того, что диметил-2-(3,4-дифторбензил)малонат заменил диметил-2-(4-фторбензил)малонат.

(R)-4-(3-(3,4-Дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,97 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,08 (dd, J=14,1, 7,4 Гц, 1H).

МС: m/z 460.

(S)-4-(3-(3,4-Дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,97 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,61 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (q, J=13,4, 9,1 Гц, 3H), 3,08 (dd, J=14,1, 7,4 Гц, 1H).

МС: m/z 460.

4-(3-(3,4-Дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-54) получали аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 диметил-2-(4-фторбензил)малонат заменили диметил-2-(3,4-дифторбензил)малонатом и на стадии 4 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1H-пиримидин-2-онгидразин заменили 2'-фтор-6'-гидразинил-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[4,4'-бипиримидин]-2-амином.

(R)-4-(3-(3,4-Дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,64 (d,



$J=5,2$  Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,97 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,29 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 4,61 (dd,  $J=11,0$ , 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd,  $J=11,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 3,08 (dd,  $J=14,1$ , 7,4 Гц, 1H).

МС:  $m/z$  459.

(S)-4-(3-(3,4-Дифторбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,59 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,17 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,97 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,29 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 4,61 (dd,  $J=11,0$ , 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd,  $J=11,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (q,  $J=13,4$ , 9,1 Гц, 3H), 3,08 (dd,  $J=14,1$ , 7,4 Гц, 1H).

МС:  $m/z$  459.

4-(3-(4-Метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин получали аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 диметил-2-(4-фторбензил)малонат заменили диметил-2-(4-метоксибензил)малонатом и на стадии 4 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1H-пиридин-2-онгидразин заменили 2'-фтор-6'-гидразинил-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-[4,4'-бипиридин]-2-амином.

(R)-4-(3-(4-Метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,21 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,66 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,59 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,28 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 4,55 (dd,  $J=11,0$ , 4,4 Гц, 1H), 4,40 (dd,  $J=11,0$ , 6,2 Гц, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,71 (d,  $J=18,6$  Гц, 6H), 3,35-3,22 (m, 1H), 2,97 (dd,  $J=14,1$ , 8,4 Гц, 1H).

МС:  $m/z$  453.

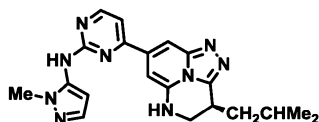
(S)-4-(3-(4-Метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,21 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,17 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,54 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,40 (t,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,71 (d,  $J=18,7$  Гц, 6H), 3,01-2,93 (m, 1H).

МС:  $m/z$  453.

Пример 3.

4-(3-Изобутил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (I-10)



Стадия 5 (схема А). НАТУ (338 мг, 0,88 ммоль) добавляли к смеси 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1H-пиридин-2-онгидразона (218 мг, 0,72 ммоль), 2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановой кислоты (218 мг, 0,88 ммоль) и ТЕА (0,36 мл, 2,54 ммоль) в ДМФА (6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, концентрировали под вакуумом, и осадок разделяли между водой и EtOAc. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой, 1% вод. лимонной кислотой, насыщ. вод.  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором, затем высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 12 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 90% EtOAc), с получением 217 мг (52%) трет-бутил-N-[2-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1H-пиридин-2-илиден]амино]карбамоил]-4-метил-пентил]карбамата.

МС:  $m/z$  577.

Стадия 6. Смесь трет-бутил-N-[2-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1H-пиридин-2-илиден]амино]карбамоил]-4-метил-пентил]карбамата (217 мг, 0,38 ммоль), DIPEA (0,57 мл, 3,26 ммоль) и  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Br}_2$  (611 мг, 1,45 ммоль) в MeCN (5 мл) нагревали в герметично закрытом флаконе при 80°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, смешивали с водой (5 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Затем смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические экстракты промывали насыщ. вод.  $\text{NaHCO}_3$ , 1% вод. лимонной кислотой, соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 12 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 7% MeOH), с получением 130 мг (70%) трет-бутил-(2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-4-метилпентил)карбамата.

МС:  $m/z$  510.

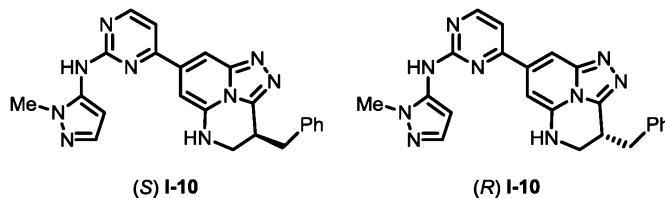
Стадия 7. Смесь трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-4-метил-пентил]карбамата (130 мг, 0,26 ммоль) в ТФУ (3 мл, 39,68 ммоль) и ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, осадок растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$ , и  $\text{Et}_2\text{O}$  сливали. Полутвердый осадок 4-(3-(1-амино-4-метилпентан-2-ил)-5-

фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин бис-трифторацетата (168 мг) использовали без дальнейшей очистки. МС: m/z 410.

Стадия 8. Смесь 4-(3-(1-амино-4-метилпентан-2-ил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин бис-трифторацетата (168 мг, 0,26 ммоль) в пиридине (8 мл) нагревали при 110°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали под вакуумом, и осадок перекристаллизовывали из смеси EtOAc/MeOH с получением 86 мг (87%) рацемического 4-(3-изобутил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-10).

МС: m/z 390.

Рацемическую смесь разделяли при помощи хиральной хроматографии с получением:



(S)-4-(3-Изобутил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (S)-I-10, 34 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,53 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (ddd, J=11,8, 5,0, 2,4 Гц, 1H), 3,49 (dd, J=7,0, 5,0 Гц, 1H), 3,22 (ddd, J=11,9, 6,7, 1,8 Гц, 1H), 1,95 (dq, J=13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,81 (dt, J=14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,49 (dt, J=13,6, 7,2 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,96 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МС: m/z 390.

(R)-4-(3-Изобутил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (R)-I-10: 34 мг.

МС: m/z 390.

N-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин (I-1) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 (R,S)-2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановая кислота заменила 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилпропановую кислоту (CASRN 67098-56-0).

(R)-N-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин ((R) I-1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,51 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,38-7,23 (m, 6H), 6,61 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,84 (dd, J=6,5, 5,0 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59-3,49 (m, 1H).

МС: m/z 410

(S)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин ((S) I-1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,51 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,39-7,25 (m, 6H), 6,61 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,31 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,84 (dd, J=6,5, 5,0 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 1H).

МС: m/z 410.

4-(3-Бензил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-2) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановая кислота заменила N-Вос-3-амино-2-бензилпропионовую кислоту (CASRN 67098-56-0).

(R)-4-(3-Бензил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((R) I-2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,77 (ddd, J=9,6, 4,9, 2,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,91 (dd, J=13,8, 9,5 Гц, 1H). МС: 424.

(S)-4-(3-Бензил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((S) I-2).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J=4,4 Гц, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,77 (ddd, J=9,5, 4,8, 2,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,91 (dd, J=13,8, 9,5 Гц, 1H).

МС: m/z 424.

(S)-4-(3-Изопропил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-3) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на ста-

дии 5 2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановую кислоту заменили (2S)-2-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-амино]метил]-3-метилбутановой кислотой, (CASRN 1233517-91-3).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,58 (s, 1H), 8,61 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (d,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,39 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,76 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 6,30 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (ddd,  $J=12,3, 5,3, 2,3$  Гц, 1H), 2,21 (dq,  $J=13,4, 6,7$  Гц, 1H), 1,11-1,03 (m, 6H).

МС:  $m/z$  376.

4-(3-(4-Хлорбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-5) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 (R,S)-2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановую кислоту заменили 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(4-хлорфенил)пропановой кислотой.

4-(3-(4-Метоксibenзил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-11) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 (R,S)-2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановую кислоту заменили 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(4-метоксифенил)пропановой кислотой (CASRN 683218-95-3).

4-(3-(3-Фтор-4-метоксibenзил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-12) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 (R,S)-2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановую кислоту заменили 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропановой кислотой.

4-(3-(4-Хлор-3-фторбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-14) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 (R,S)-2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановую кислоту заменили 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановой кислотой (CASRN 1001179-21-0).

4-(3-(4-Фторбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-21) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 (R,S)-2-изобутил-3-(Вос-амино)пропановую кислоту заменили 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(4-фторфенил)пропановой кислотой (CASRN 1255099-58-1).

Пример 4.

4-(3-Бензил-3,4-дигидро-5-тиа-1,1,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-16)

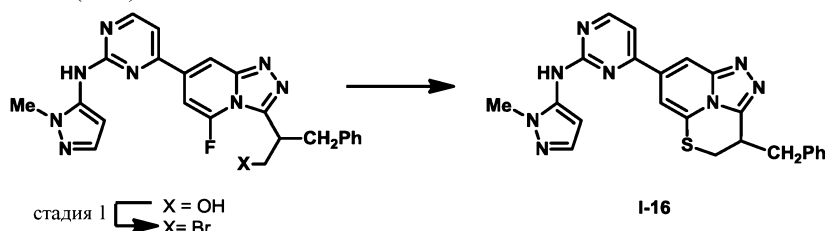


Схема С.

Стадия 1. Смесь 2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-фенилпропан-1-ола (85 мг, 0,1912 ммоль),  $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$  (282,5 мг, 3,5 экв., 0,6693 ммоль) и DIPEA (0,267 мл, 8,0 экв., 1,530 ммоль) в MeCN (15 мл) нагревали в герметично закрытом флаконе при 80°C в течение 3 ч. Смесь разделяли между водой и EtOAc. Органические экстракты последовательно промывали водой, вод. лимонной кислотой, водой, соевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Осадок очищали на 12 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 7% MeOH), с получением 62 мг 4-[3-(1-бензил-2-бромэтил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин.

Стадия 2. Смесь 4-[3-(1-бензил-2-бромэтил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (62 мг, 0,1222 ммоль) и гидрата сульфонилнатрия (45,7 мг, 5,0 экв., 0,6110 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, осадок разделяли между насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и MeTHF. Органические экстракты последовательно промывали водой, соевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Осадок очищали на 4 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 7% MeOH), с получением 40 мг I-16. Рацемический продукт разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральной колонке.

Внутримолекулярная циклизация производных бромэтила со вторичным амином также обеспечивает способ получения аналогов третичного амина в трицикле.

Рацемический 4-(3-бензил-5-этил-4,5-дигидро-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-17).

Смесь 4-[3-(1-бензил-2-бромэтил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (47 мг, 0,093 ммоль) и  $\text{EtNH}_2$  (0,12 мл, 1,86 ммоль) в THF нагревали в герметично закрытом флаконе при 75°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, и осадок очищали на 4 г  $\text{SiO}_2$  колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 28 мг рацемического 4-(3-бензил-5-этил-4,5-дигидро-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-

пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин в виде желтой пены. МС:  $m/z$  452. Рацемический продукт разделяли при помощи СЖХ хроматографии.

(S)-4-(3-Бензил-5-этил-4,5-дигидро-3H-1,1,2a1,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (11 мг) ((S) I-17).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,57 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,31 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 3,87 (dq,  $J=10,6, 5,7$  Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,30 (m, 5H), 2,93 (dd,  $J=13,9, 9,1$  Гц, 1H), 1,18 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

МС:  $m/z$  452.

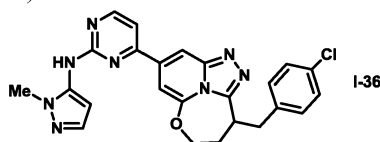
(R)-4-(3-Бензил-5-этил-4,5-дигидро-3H-1,1,2a1,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (11 мг) ((R) I-17).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,57 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,76 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,59 (d,  $J=1,1$  Гц, 1H), 6,31 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 3,87 (dq,  $J=10,8, 5,7$  Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,30 (m, 5H), 2,93 (dd,  $J=13,9, 9,1$  Гц, 1H), 1,18 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

МС:  $m/z$  452

Пример 5.

4-(9-(4-Хлорбензил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-36)



Стадия 1. Раствор  $\text{O}^4$ -трет-бутил- $\text{O}^1$ -метил 2-[(4-хлорфенил)метил]бутандиоата (330 мг, 1,055 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) и ТФУ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли в воде, затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную 3-[(4-хлорфенил)метил]-4-метокси-4-оксобутановую кислоту использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2. К раствору 3-[(4-хлорфенил)метил]-4-метокси-4-оксобутановой кислоты (270 мг, 1,0519 ммоль) в THF (9,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (1400 мг, 1,6 мл, 3,165 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-гидроксидибутианоата. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Раствор метил-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-гидроксидибутианоата (256 мг, 1,0548 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилана (655,7 мг, 4,220 ммоль) и имидазола (574,6 мг, 0,558 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи  $\text{SiO}_2$  хроматографии, элюируя градиентом  $\text{EtOAc}$ /гептан (продукт элюировали 10%  $\text{EtOAc}$ ).

Стадия 4. К раствору метил-4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорфенил)метил]бутаноата (376 мг, 1,053 ммоль) в THF (4,0 мл) и воде (4,0 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (86 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 5. К раствору 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-хлорбензил)-масляной (1,2 экв., 313,5 мг, 0,9990 ммоль), NATU (1,2 экв., 387,6 мг, 0,9990 ммоль) и DIPEA (2 экв., 215,2 мг, 0,290 мл, 1,665 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (250 мг, 0,8325 ммоль). Полученную темную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 1н.  $\text{NaHCO}_3$ , разбавляли большим количеством воды и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3\times 10$  мл). Объединенные экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали на CELITE под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи  $\text{SiO}_2$  хроматографии (ISCO, колонка 12 г), элюируя градиентом  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (от 0 до 5%  $\text{MeOH}$ ), с получением 283 мг 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорфенил)метил]-N'-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]бутангидразида в виде твердого желтого вещества.

Стадия 6. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорфенил)метил]-N'-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]бутангидразида (198 мг, 0,3167 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (12,0 мл) добавляли DIPEA (372,1 мг, 0,501 мл, 2,850 ммоль) и  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{Cl}_2$  (323,0 мг, 0,9501 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой, затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),

фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (продукт элюировали 5% MeOH).

Стадия 7. К раствору 4-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силлил]окси-1-[(4-хлорфенил)метил]пропил]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (110 мг, 0,1812 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (123,6 мг, 0,1102 мл, 0,8709 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Неочищенный продукт концентрировали и очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (продукт элюировали 10 % MeOH).

Стадия 8. К раствору 4-(4-хлорфенил)-3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]бутан-1-ола (70 мг, 0,1420 ммоль) в THF (15,0 мл) добавляли NaNH (34,08 мг, 0,8521 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (продукт элюировали 5% MeOH), и, наконец, разделяли при помощи хиральной СЭХ.

(S) I-36: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 9,58-9,47 (s, 1H), 8,63-8,53 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,29-8,19 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,69-7,59 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 7,07-6,98 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,34-6,23 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,67-4,56 (ddd, J=12,2, 6,6, 4,0 Гц, 1H), 4,53-4,39 (ddd, J=12,1, 7,9, 3,9 Гц, 1H), 3,95-3,80 (tt, J=9,9, 5,3 Гц, 1H), 3,74-3,67 (s, 3H), 3,66-3,57 (dd, J=13,7, 5,2 Гц, 1H), 3,19-3,07 (dd, J=13,8, 8,9 Гц, 1H), 2,28-2,14 (dt, J=15,6, 5,3 Гц, 1H), 2,12-1,95 (ddd, J=18,9, 9,4, 4,3 Гц, 1H).

(R) I-36: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 9,59-9,46 (s, 1H), 8,62-8,54 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,28-8,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,67-7,60 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,43-7,26 (m, 5H), 7,05-6,96 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,33-6,20 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,67-4,56 (ddd, J=12,4, 6,7, 4,0 Гц, 1H), 4,52-4,41 (ddd, J=12,0, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 3,95-3,81 (tt, J=9,7, 5,3 Гц, 1H), 3,75-3,67 (s, 3H), 3,66-3,57 (dd, J=13,8, 5,3 Гц, 1H), 3,17-3,08 (dd, J=13,8, 8,9 Гц, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 1H).

4-(9-(4-Фторбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,1,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-58) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 O<sup>4</sup>-трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-хлорфенил)метил]бутандиоат заменили O<sup>4</sup>-трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-фторфенил)метил]бутандиоатом.

4-(9-(3-Фтор-4-метоксибензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,1,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-59) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 O<sup>4</sup>-трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-хлорфенил)метил]бутандиоат заменили O<sup>4</sup>-трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]бутандиоатом.

4-(9-((Бензилокси)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-29) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1, O<sup>4</sup>-трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-хлорфенил)метил]бутандиоата заменили 2-бензилоксиметил-4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)масляной кислотой.

4-(9-(2-Хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-30) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-хлорбензил)-масляную заменили 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(2-хлорбензил)-масляной кислотой и (6'-фтор-2'-гидразино[4,4']-бипиридинил-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин заменил [4-(2-фтор-6-гидразинопиридин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-(3,3,3-трифторпропил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-102) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-5,5,5-трифторпентановая кислота заменила 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-хлорбензил)-масляную.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-пропил-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-103) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-пентановая кислота заменила 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-хлорбензил)-масляную и (6'-фтор-2'-гидразино[4,4']бипиридинил-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин заменил [4-(2-фтор-6-гидразинопиридин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-пропил-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-104) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)пентановая кислота заменила 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-хлорбензил)масляную кислоту.

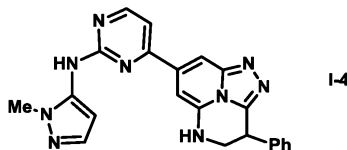
N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-106) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-этил]-4,4,4-трифтормасляная

кислота заменила 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-хлорбензил)масляную кислоту.

4-(9-Изобутил-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-107) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 5 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-этил]-4-метилпентановая кислота заменила 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-хлорбензил)-масляную кислоту.

Пример 6.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиридин-2-амин (I-4)



Стадия 1. К раствору 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амин (сравнительный пример 1, 128 мг, 0,4277 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) добавляли DIPEA (111,7 мг, 0,150 мл, 0,8553 ммоль), 3-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилпропионовую кислоту (151 мг, 0,5560 ммоль) и HATU (234,7 мг, 0,5987 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (продукт элюировали 10% MeOH), с получением 203 мг трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]-4-пиридил]-2-пиридил]гидразино]-3-оксо-2-фенилпропил]карбамата.

Стадия 2. К смеси трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]-4-пиридил]-2-пиридил]гидразино]-3-оксо-2-фенилпропил]карбамата (203 мг, 0,3714 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (147,6 мг, 0,5571 ммоль) и TMSN<sub>3</sub> (45,04 мг, 0,0521 мл, 0,3714 ммоль) в THF (3,5 мл) добавляли DEAD (114,1 мг, 0,10 мл, 0,5571 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 мин, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub>, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (элюировали 7% MeOH), с получением 87 мг трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]-4-пиридил][1,2,4]-триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-2-фенилэтил]карбамата.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]-4-пиридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-2-фенилэтил]карбамата (86 мг, 0,1627 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и промывали сложным эфиром. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 4. Раствор 4-[3-(2-амино-1-фенилэтил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амин (70 мг, 0,1634 ммоль) в пиридине (6,0 мл) нагревали при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, и рацемическую смесь разделяли при помощи хиральной хроматографии.

Пик 1 (S) I-4: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,91-8,85 (s, 1H), 8,23-8,18 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,96-7,89 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,39-7,24 (m, 6H), 7,15-7,10 (dd, J=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,04-6,99 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,30-6,25 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,16-6,11 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,87-4,79 (dd, J=6,6, 5,0 Гц, 1H), 3,85-3,77 (ddd, J=11,8, 5,0, 2,2 Гц, 1H), 3,73-3,67 (s, 3H), 3,60-3,52 (ddd, J=12,0, 6,7, 2,0 Гц, 1H).

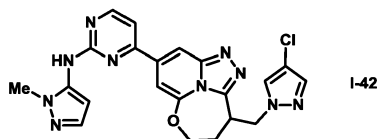
Пик 2 (R)-I-4: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,90-8,86 (s, 1H), 8,22-8,18 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,95-7,89 (t, J=2,2 Гц, 1H), 7,39-7,23 (m, 6H), 7,14-7,11 (dd, J=5,3, 1,6 Гц, 1H), 7,04-7,00 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,29-6,25 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,15-6,11 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,86-4,80 (dd, J=6,5, 5,0 Гц, 1H), 3,85-3,78 (ddd, J=12,0, 5,0, 2,3 Гц, 1H), 3,73-3,67 (s, 3H), 3,60-3,52 (ddd, J=12,0, 6,7, 2,0 Гц, 1H).

4-(3-Бензил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (I-7) 3-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилпропионовой кислоты может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 3-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилпропионовую кислоту заменили α-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]метил]бензил-3-пропановой кислотой (CASRN 26250-90-8).

4-(3-(4-Хлорбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (I-8) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 3-трет-бутоксикарбониламино-2-фенилпропионовую кислоту заменили 2-(Вос-аминометил)-3-(4-хлорфенил)пропановой кислотой (CASRN 626220-65-3).

Пример 7.

4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-42)



Стадия 1 (схема F). Смесь 4-хлорпиразола (2,66 г, 24,6 ммоль), 3-метилендигидро-2(3Н)-фуранона (2,16 г, 22 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ена (335 мг, 2,2 ммоль) в MeCN (30 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разделяли между сложным эфиром и 1% вод. лимонной кислотой. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4,9 г неочищенного 3-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)дигидрофуран-2(3Н)-она, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: m/z 201.

Стадия 2. Смесь 3-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]тетрагидрофуран-2-она (4,9 г, 22 ммоль) и вод. LiOH (1,0 М, 44 мл, 44 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали в герметично закрытом флаконе при 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали 4н. вод. HCl (11 мл, 44 ммоль), доводили pH до 4 и концентрировали досуха под высоким вакуумом с получением смеси 2-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-4-гидроксипутановой кислоты и хлорида лития, которую использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: m/z 219

Стадия 3. трет-Бутилхлордиметилсилан (11,61 г, 77 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли к неочищенной смеси 2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]-4-гидроксипутановой кислоты и LiCl со стадии 2 и затем добавляли имидазол (13,480 г, 198 ммоль) в ДМФА (30 мл). Смесь перемешивали в течение 36 ч, затем концентрировали под вакуумом. Осадок разделяли между смесью EtOAc/Et<sub>2</sub>O и водой. Органические экстракты последовательно промывали 1% вод. лимонной кислотой, водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)бутановой кислоты в виде маслянистого осадка (5,01 г, 68%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: m/z 333.

Стадия 4. НАТУ (2,52 г, 6,49 ммоль) добавляли к смеси 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]бутановой кислоты (2,0 г, 5,41 ммоль), [4-(2-гидразинопиридин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин (1,52 г, 5,41 ммоль) и ТЕА (1,13 мл, 8,11 ммоль) в ДМФА (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали под вакуумом, и осадок разделяли между EtOAc и водой. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой, вод. NaHCO<sub>3</sub>, 1% вод. лимонной кислотой, водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 40 г SiO<sub>2</sub> колонке, элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 70% EtOAc), с получением 2,457 г (74%) 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-N'-(6-фтор-2'-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)-[4,4'-бипиридин]-2(1Н)-илиден)бутангидразида.

МС: m/z 614.

Стадия 5. Ph<sub>3</sub>P-Br<sub>2</sub> (5,07 г, 12 ммоль) по порциям добавляли к смеси 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]-н-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]-4-пиридил]-1Н-пиридин-2-илиден]амино]бутанамида (2457 мг, 4 ммоль) и DIPEA (5,60 мл, 32 ммоль) в MeCN (20 мл) в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К указанной смеси добавляли воду (5 мл), и после перемешивания в течение 20 мин смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разделяли между водой и EtOAc. Органические экстракты последовательно промывали водой, 1% вод. лимонной кислотой, водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением смеси 4-(3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин и оксида трифенилфосфина, которую использовали на следующей стадии без разделения. МС: m/z 596

Стадия 6 и 7. ТВАФ в THF (1 М, 10 мл, 10 ммоль) добавляли к раствору 4-(3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (4,0 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч, концентрировали, и осадок разделяли между MeTHF и водой. Органические экстракты трижды промывали водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 80 г SiO<sub>2</sub> колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 1,40 г (76%) рацемического 4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-42) в виде желтой

пены.

МС: m/z 462.

Рацемический продукт разделяли при помощи СЖХ хроматографии.

(R)-4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((R) I-42): 35 мг.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,53 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,69-4,58 (m, 2H), 4,50 (ddd, J=12,0, 8,0, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (tt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25-2,03 (m, 2H).

МС: m/z 463.

(S)-4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((S) I-42): 39 мг.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,50 (ddd, J=12,1, 8,0, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (tt, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,24-2,02 (m, 2H).

МС: m/z 463.

(R)-4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((R) I-47) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 4 [4-(2-гидразинопиримидин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин заменили (2'-гидразино[4,4']бипиридинил-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амином. Рацемическую смесь можно разделить при помощи СЖХ хроматографии.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,66 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=13,8, 5,3 Гц, 1H), 4,63 (ddt, J=9,6, 8,3, 4,1 Гц, 2H), 4,50 (ddd, J=12,1, 8,1, 3,5 Гц, 1H), 4,11 (tt, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,24-2,03 (m, 2H).

МС: m/z 462.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-73) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 использовали 4-трифторметилпиразол вместо 4-хлорпиразола с получением рацемического I-73, который разделяли при помощи хроматографии на хиральном носителе.

(S)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин ((S) I-73).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,76-4,60 (m, 2H), 4,51 (ddd, J=12,0, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,18 (tt, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H).

МС: m/z 497.

(R)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин ((R) I-73).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,51 (ddd, J=12,1, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,19 (tt, J=8,5, 5,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H).

МС: m/z 497.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-89) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 использовали 4-трифторметилпиразол вместо 4-хлорпиразола и на стадии 4 использовали 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин вместо 4-(2-фтор-6-гидразинилпиримидин-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

(R)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин ((R) I-89).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,28 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,76-4,60 (m, 2H), 4,52 (ddd, J=12,1, 7,9, 3,8 Гц, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,28-2,04 (m, 2H).

МС: m/z 496.

(S)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин ((S) I-89).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО d<sub>6</sub>): δ 8,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d,



$J=1,5$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,21 (dd,  $J=5,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,09 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 6,28 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 5,01 (dd,  $J=13,8, 5,5$  Гц, 1H), 4,78-4,59 (m, 2H), 4,52 (ddd,  $J=12,1, 7,9, 3,8$  Гц, 1H), 4,17 (tt,  $J=8,6, 5,7$  Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,28-205 (m, 2H).

МС:  $m/z$  496

4-(9-((4-Циклопропил-1H-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-56) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 использовали 4-циклопропилпиразол вместо 4-хлорпиразола, с получением рацемического I-56, который разделяли при помощи хроматографии на хиральном носителе.

(R)-4-(9-((4-Циклопропил-1H-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((R) I-56).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,59 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,26 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,51 (t,  $J=0,6$  Гц, 1H), 7,40 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,24 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 6,29 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 4,85 (dd,  $J=13,8, 4,9$  Гц, 1H), 4,68-4,41 (m, 3H), 4,07 (tt,  $J=8,8, 5,3$  Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22-1,96 (m, 2H), 1,66 (tt,  $J=8,4, 5,1$  Гц, 1H), 0,86-0,71 (m, 2H), 0,50-0,36 (m, 2H).

МС:  $m/z$  496.

(S)-4-(9-((4-Циклопропил-1H-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин ((S) I-56).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,59 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,26 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,51 (t,  $J=0,6$  Гц, 1H), 7,40 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,24 (d,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 6,29 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 4,85 (dd,  $J=13,8, 4,9$  Гц, 1H), 4,68-4,41 (m, 3H), 4,07 (tt,  $J=8,8, 5,3$  Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22-1,96 (m, 2H), 1,66 (tt,  $J=8,4, 5,1$  Гц, 1H), 0,86-0,71 (m, 2H), 0,50-0,36 (m, 2H).

МС:  $m/z$  469.

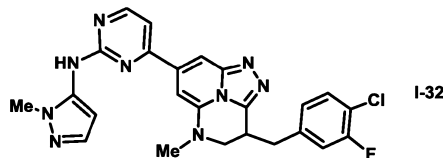
N-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-92) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 4 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]бутановую кислоту заменили 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-метил-изоксазол-5-илметил)-масляной кислотой.

N-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-93) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 4 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]бутановую кислоту заменили 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-метил-изоксазол-5-илметил)-масляной кислотой.

N-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (I-109) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 4 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]бутановую кислоту заменили 4-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)-2-(4-метилтиазол-2-илметил)-масляной кислотой.

Пример 8.

4-(3-(4-Хлор-3-фторбензил)-5-метил-4,5-дигидро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-32)



Стадия 1. К раствору 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановой кислоты (268 мг, 0,8077 ммоль) в THF (6 мл), охлаждаемому на ледяной бане, добавляли MeI (10 экв., 1,146 г, 0,5030 мл, 8,077 ммоль) и затем по порциям добавляли NaNH (4 экв., 129,2 мг, 3,231 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, разбавляли водой (10 мл) и промывали EtOAc. Водный слой подкисляли 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. К раствору 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановой кислоты (1,3 экв., 149,7 мг, 0,4329 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (1,5 экв., 193,8 мг, 0,4995 ммоль) и 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (100 мг, 0,3330 ммоль) и затем DIPEA (2 экв., 86,08 мг, 0,116 мл, 0,6660 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Указанный раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2×15 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO, колонка 12 г),

элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 194 мг трет-бутил-N-[2-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]гидразино]-3-оксопропил]-N-метилкарбамата в виде твердого желтого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-N-[2-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]гидразино]-3-оксопропил]-N-метилкарбамата (190 мг, 0,3025 ммоль) в THF (5 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>-Br<sub>2</sub> (3 экв., 390,9 мг, 0,9075 ммоль) и затем DIPEA (5 экв., 0,264 мл, 1,512 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные экстракты EtOAc промывали 0,5% лимонной кислотой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO, колонка 12 г), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 200 мг трет-бутил-N-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]пропил]-N-метилкарбамата в виде желтого масла.

Стадия 4. К раствору трет-бутил-N-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]пропил]-N-метилкарбамата (200 мг, 0,3278 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,8 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 5. Раствор 4-[3-[1-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-2-(метиламино)этил]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (170 мг, 0,3334 ммоль) в пиридине (4 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали и концентрировали под вакуумом с получением I-32. Продукт очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой и разделяли на хиральной колонке для СЖХ.

4-(3-Бензил-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-9) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что стадию 1 пропустили, и на стадии 2 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановую кислоту заменили N-Вос-N-метилфенилаланином (CASRN 64623-83-8).

4-(3-(4-Хлорбензил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (I-13) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановую кислоту заменили 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-хлорфенил)пропановой кислотой.

Пик 1 (R) I-13: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,89-8,82 (s, 1H), 8,23-8,14 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,27-7,23 (s, 1H), 7,19-7,14 (dd, J=5,4, 1,5 Гц, 1H), 7,12-7,07 (s, 1H), 6,31-6,24 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,14-6,07 (s, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,73-3,66 (s, 3H), 3,51-3,44 (dd, J=11,9, 5,1 Гц, 1H), 3,43-3,33 (dd, J=13,8, 5,6 Гц, 1H), 3,11-3,04 (s, 3H), 3,02-2,93 (dd, J=13,9, 8,6 Гц, 1H).

Пик 2 (S) I-13: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,89-8,82 (s, 1H), 8,23-8,16 (dd, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,28-7,23 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,20-7,13 (dd, J=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,13-7,07 (dd, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 6,30-6,25 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,14-6,06 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,93-3,83 (tt, J=7,6, 5,5 Гц, 1H), 3,72-3,67 (s, 3H), 3,51-3,44 (dd, J=11,9, 5,1 Гц, 1H), 3,42-3,35 (dd, J=13,9, 5,6 Гц, 1H), 3,10-3,03 (s, 3H), 3,02-2,93 (dd, J=13,9, 8,6 Гц, 1H).

4-(3-(4-Метоксибензил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (I-18) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановую кислоту заменили 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-метоксифенил)пропановой кислотой, и на стадии 2 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин заменили (2'-гидразино[4,4']бипиридинил-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амином.

4-(3-Изобутил-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (I-20) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что стадию 1 пропускали, и на стадии 2 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановую кислоту заменили N-Вос-N-метиллейцином (CASRN 13734-32-2).

4-(3-(4-Фторбензил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-1-42пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-31)) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановую кислоту заменили 2-[[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]-3-(4-фторфенил)пропановой кислотой.

Пример 9.

4-(9-((5-Фторпиридин-3-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-91)

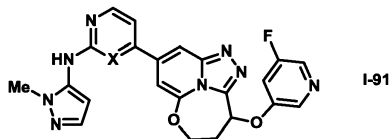


Схема G.

Стадия 1. К раствору 5-фторпиридин-3-ола (1,02 г, 9,00 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 экв.), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. По каплям добавляли α-бром-γ-лактон (1,35 г, 1350 мг, 0,775 мл, 8,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Раствор разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии на 40 г колонке ISCO, элюируя градиентом EtOAc/ДХМ (от 0 до 20% EtOAc), с получением 0,795 г 3-[(5-фтор-3-пиридил)окси]тетрагидрофуран-2-она в виде твердого белого вещества.

Стадия 2. К раствору 3-[(5-фтор-3-пиридил)окси]тетрагидрофуран-2-она (795 мг, 4,0323 ммоль) в MeOH (12 мл) и THF (4 мл) добавляли 1 M LiOH (1,2 экв., 4,84 мл, 4,8387 ммоль, 1,00 M) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор концентрировали под вакуумом, разбавляли водой, подкисляли 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). К водной фазе добавляли соль и солевой раствор экстрагировали 10% MeOH/EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением 0,47 г 2-[(5-фтор-3-пиридил)окси]-4-гидроксibuтановой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия 3. К раствору 2-[(5-фтор-3-пиридил)окси]-4-гидроксibuтановой кислоты (0,47 г, 470 мг, 2,2 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (3 экв., 1000 мг, 6,6 ммоль) и имидазол в H<sub>2</sub>O (5 экв., 760 мг, 11 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1,04 г 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(5-хлор-3-пиридил)окси]бутановой кислоты в виде прозрачного сиропа, который использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 4. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(5-хлор-3-пиридил)окси]бутановой кислоты (1,5 экв., 863,9 мг, 2,498 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (1,5 экв., 969,0 мг, 2,498 ммоль), 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (500 мг, 1,665 ммоль) и DIPEA (2 экв., 0,581 мл, 3,330 ммоль) в указанной последовательности и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc

(3×30 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали на 24 г SiO<sub>2</sub> колонке ISCO, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 637 мг 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N'-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-[(5-фтор-3-пиридил)окси]бутангидразида в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N'-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-[(5-фтор-3-пиридил)окси]бутангидразида (444 мг, 0,7258 ммоль) в MeCN (12 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>P-Br<sub>2</sub> (3 экв., 937,9 мг, 2,178 ммоль) и DIPEA (4 экв., 0,506 мл, 2,903 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Его разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали 5% лимонной кислотой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали на CELITE и очищали на 24 г SiO<sub>2</sub> колонке ISCO, элюируя градиентом MeOH/ДХМ, с получением 311 мг 3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-[(5-фтор-3-пиридил)окси]пропан-1-ола в виде твердого желтого вещества.

Стадия 6. К суспензии 4-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-[(5-фтор-3-пиридил)окси]пропил]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (310 мг, 0,5221 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (6 экв., 444,6 мг, 0,3963 мл, 3,133 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, фазы разделяли и водный раствор экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты высушивали, фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением 198 мг 3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-[(5-фтор-3-пиридил)окси]пропан-1-ола в виде твердого желтого вещества.

Стадия 7. К смеси 3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-[(5-фтор-3-пиридил)окси]пропан-1-ола (198 мг, 0,4130 ммоль) в

THF (20 мл) добавляли NaN (8 экв., 132,2 мг, 3,304 ммоль, 60 % дисперсия в минеральном масле), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем нагревали при 65°C в течение 1 ч. Добавляли еще 2 экв. NaN и нагревали при 70°C в течение 1 ч, что приводило к полному превращению. Реакционную смесь гасили несколькими каплями воды, концентрировали на CELITE и очищали на 12 г колонке ISCO, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 68 мг в виде твердого желтого вещества, которое разделяли на хиральной колонке для СЖХ с получением 26,8 мг (S) I-91 и 25,6 мг (R) I-91.

(S) I-91:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,56 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,34-8,21 (m, 3H), 7,76 (dt, J=11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,50 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J=12,6, 6,9, 3,8 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J=12,6, 6,9, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (qdt, J=11,6, 7,1, 4,1 Гц, 2H).

МС: m/z 459.

(R) I-91:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,35-8,21 (m, 3H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J=12,3, 6,9, 3,8 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J=12,6, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (dddd, J=22,4, 18,3, 9,0, 4,9 Гц, 2H).

МС: m/z 459.

4-(9-(4-Фторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-66) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 5-фторпиридин-3-ол заменили 4-фторфенолом.

4-(9-((5-Хлорпиридин-3-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,1,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-77) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 5-фторпиридин-3-ол заменили 3-хлор-5-гидроксипиридином.

(S) I-77:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,56 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,38-8,24 (m, 3H), 7,94 (t, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,52 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J=12,6, 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J=12,6, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (dttd, J=19,6, 11,6, 7,3, 3,9 Гц, 2H).

МС: m/z 475.

(R) I-77:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,56 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,38-8,24 (m, 3H), 7,94 (t, J=2,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,52 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J=12,7, 7,1, 3,9 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J=12,7, 7,0, 3,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77 (qdt, J=15,8, 7,9, 4,1 Гц, 2H).

МС: m/z 475.

4-(9-((5-Хлорпиридин-3-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,1,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (I-78) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 5-фторпиридин-3-ол заменили 3-хлор-5-гидроксипиридином и на стадии 4 (6'-фтор-2'-гидразино[4,4']бипиридинил-2-ил)-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)амин заменил 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин.

4-(9-(4-Фторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-108) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 5-фторпиридин-3-ол заменили 4-фторфенолом.

4-(9-(3-Фторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 5-фторпиридин-3-ол заменили 3-фторфенолом.

(S)-4-(9-(3-Фторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (td, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,39 (t, J=4,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,85 (ddd, J=12,6, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J=12,7, 6,9, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (tdd, J=15,3, 7,8, 4,1 Гц, 2H).

МС: m/z 458.

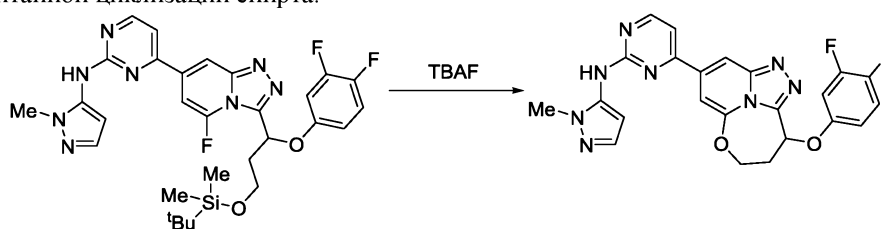
(R)-4-(9-(3-Фторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (td, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,39 (t, J=4,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,85 (ddd, J=12,6, 6,7, 4,1 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J=12,5, 7,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (d, J=1,4 Гц, 1H), 2,74 (dqtd, J=15,0, 7,4, 3,6 Гц, 2H).

МС: m/z 458.

4-(3-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(3,4-дифторфенокси)пропил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 5-фторпиридин-3-ол заменили 3,4-дифторфенолом и на фи-

нальной стадии десилилирование совершали при помощи фторида тетрабутиламмония (TBAF), что приводило к спонтанной циклизации спирта.



Альтернативная стадия 6. К раствору 4-[3-[3-(трет-бутил(диметил)силил)окси-1-(3,4-дифторфенокси)пропил]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (250 мг, 0,40 ммоль) в THF (4 мл) по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония в THF (1,0 M, 1,0 мл, 1,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ее разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×30 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (колонка ISCO 12 г), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 60 мг (31%) 4-(3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3,4-дифторфенокси)пропил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин в виде светло-коричневого твердого вещества.

(S)-4-(9-(3,4-Дифторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (24,5 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,95 (dtd, J=8,8, 3,4, 1,7 Гц, 1H), 6,36-6,27 (m, 2H), 4,85 (ddd, J=12,6, 6,8, 4,1 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J=12,5, 6,9, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (dddd, J=15,7, 13,4, 7,7, 4,3 Гц, 2H).

МС: m/z 476.

(R)-4-(9-(3,4-Дифторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (24,0 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,43-7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (dtd, J=8,8, 3,3, 1,7 Гц, 1H), 6,36-6,27 (m, 2H), 4,85 (ddd, J=12,4, 6,7, 4,1 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J=12,5, 6,8, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H).

МС: m/z 476.

4-(9-(3,4-Дифторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 4 4-(2-фтор-6-гидразинилпиридин-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин заменили 2'-фтор-6'-гидразинил-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-[4,4'-бипиридин]-2-амином. Рацемический продукт очищали при помощи СЖХ хроматографии на хиральной колонке.

(S)-4-(9-(3,4-Дифторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,87 (s, 1H), 8,22 (dd, J=5,3, 0,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,42-7,15 (m, 4H), 7,11 (dd, J=1,6, 0,7 Гц, 1H), 6,95 (dtd, J=9,2, 3,4, 1,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,36-6,26 (m, 2H), 4,85 (ddd, J=12,5, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J=12,5, 6,8, 4,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,73 (ddd, J=11,5, 7,3, 4,2 Гц, 2H).

МС: m/z 475.

(R)-4-(9-(3,4-Дифторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,23 (dd, J=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,80 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,36-6,26 (m, 2H), 4,85 (ddd, J=12,5, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J=12,5, 6,8, 4,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39-3,24 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 2H).

МС: m/z 475.

(S)-4-(9-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 5-фторпиридин-3-ол заменили 1-метил-1Н-пиразол-4-олом.

(S)-4-(9-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,81 (t, J=4,0 Гц, 1H), 4,81 (ddd, J=12,5, 6,5, 4,2 Гц, 1H), 4,60 (ddd, J=12,5, 7,1, 4,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J=4,8 Гц, 6H), 2,77-2,61 (m, 2H).

МС: m/z 444.

(R)-4-(9-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,81 (t, J=4,0 Гц, 1H), 4,81 (ddd, J=12,5, 6,6, 4,3 Гц, 1H), 4,60 (ddd, J=12,5, 7,1, 4,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J=4,8 Гц, 6H), 2,79-2,58 (m, 2H).

МС: m/z 444.

Пример 10.

3-Бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он (I-28)

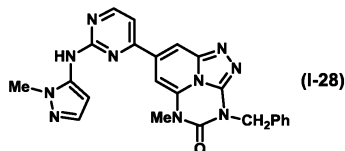


Схема Е.

Стадия 1. К раствору 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-онгидразона (500 мг, 1,665 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли бензила изоцианат (0,0268 мл, 1,00 экв., 1,665 ммоль) двумя порциями. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали под вакуумом. Осадок растирали с Et<sub>2</sub>O, и полученную твердую 1-бензил-3-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-илиден]амино]мочевину использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2. К раствору 1-бензил-3-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-илиден]амино]мочевины (701 мг, 1,617 ммоль) и DIPEA (2,82 мл, 16,17 ммоль, 10,0 экв.) в MeCN (30 мл) добавляли PPh<sub>3</sub>·Br<sub>2</sub> (3,483 г, 8,087 ммоль, 5,0 экв.). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой, перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали под вакуумом. Осадок экстрагировали MeTHF и объединенные органические экстракты последовательно промывали водой, 1% вод. лимонной кислотой и водой. Полученный раствор высушивали ((MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 9% MeOH), с получением 522 мг N-бензил-5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин.

Стадия 3. Смесь N-бензил-5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин (132 мг, 0,3178 ммоль) и 8 М спиртового раствора метиламина (8 моль/л) в EtOH (5 мл, 40 ммоль) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом и осадок разделяли между MeTHF и водой. pH водной фазы доводили до примерно 5 осторожным добавлением 1% вод. лимонной кислоты. Водную фазу экстрагировали MeTHF, и объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 4. Смесь N<sup>3</sup>-бензил-N<sup>5</sup>-метил-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3,5-диамина (130 мг, 0,3048 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (0,2471 г, 1,524 ммоль) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой и MeTHF. Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1% вод. лимонной кислотой, водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. После отстаивания в течение 2 дней собирали полученный осадок, промывали холодным MeOH. Неочищенный продукт (72 мг) растворяли в ДМФА и подвергали очистке при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, что позволило получить 42 мг I-28.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,54 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,40-7,25 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 6,27 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

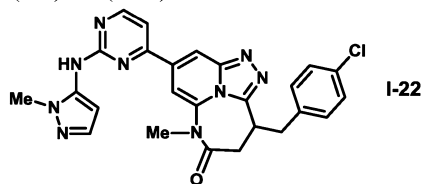
3-(4-Хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он (I-98) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-хлорбензилизоцианат заменил бензилизоцианат.

3-(3,5-Дифторбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он (I-99) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 3,5-дифторбензилизоцианат заменил бензилизоцианат.

3-(3-Хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,2,2а,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он (I-100) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-хлорбензилизоцианат заменил бензилизоцианат.

Пример 11.

(S)-9-(4-Хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-22)



Стадия 1. К смеси 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксобутановой кислоты (165,3 мг, 0,5531 ммоль), 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-онгидразона (151 мг, 0,5028 ммоль) и ТЕА (0,168 мл, 2,4 экв., 1,207 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (2,10 мг, 0,5531 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, и осадок разделяли между EtOAc и водой. Органические экстракты последовательно промывали водой, вод. лимонной кислотой, водой и соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением 338 мг трет-бутил-3-[(4-хлорфенил)метил]-4-[(2Z)-2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-илиден]гидразино]-4-оксобутаноата, который использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. К смеси трет-бутил-3-[(4-хлорфенил)метил]-4-[(2Z)-2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-илиден]гидразино]-4-оксобутаноата (338 мг, 0,4945 ммоль) и DIPEA (9,0 экв., 4,450 ммоль) в MeCN по порциям добавляли Ph<sub>3</sub>P·Br<sub>2</sub> (4,0 экв., 1,978 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, что позволило получить смесь двух новых соединений. Добавляли воду, и смесь перемешивали в течение 15 мин и затем экстрагировали EtOAc. Органические экстракты последовательно промывали водой, вод. лимонной кислотой, водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Осадок очищали на 40 г SiO<sub>2</sub> колонке, элюируя градиентом EtOAc/гептан (от 0 до 100% EtOAc), с получением 177 мг трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]бутаноата.

Стадия 3 (стадии 3-5 соответствуют стадиям I-3, изображенным на схеме D). Смесь трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]бутаноата и MeNH<sub>2</sub> в THF (2 М, 3 мл, 6 ммоль) нагревали в герметично закрытом флаконе при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали, осадок разделяли между EtOAc и 5% вод. лимонной кислотой. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением 138 мг трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-3-[5-(метиламино)-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]бутаноата, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4. Раствор трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-3-[5-(метиламино)-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]бутаноата (138 мг, 0,2404 ммоль), ДХМ (2 мл) и ТФУ (8 мл) перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, осадок растворяли в MeCN и снова концентрировали. Полученная пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]бутановая кислота представляла собой красное масло, которое использовали без последующей обработки.

Стадия 5. К раствору неочищенного продукта стадии 4 (0,24 ммоль), ТЕА и ДМФА (4 мл) добавляли НАТУ (110 мг, 0,2893 ммоль) одной порцией и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и осадок разделяли между EtOAc и водой. Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой, вод. лимонной кислотой, водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Осадок очищали на 4 г SiO<sub>2</sub> колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 84 мг I-22, которое разделяли на хиральной колонке для СЖХ с получением 30 мг (S)-I-22 и 30 мг (R)-I-22.

9-(4-Хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-40) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-онгидразин заменили 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амином.

9-Бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-61) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксобутановую кислоту заменили 4-трет-бутокси-2-[(фенил)метил]-4-оксобутановой кислотой и 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-онгидразин заменили 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиридин-2-амином.

9-(4-Метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-62) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксобутановую кислоту заменили





9-(2-Фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-85) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксобутановую кислоту заменили 4-трет-бутокси-2-[(2-фтор-4-метоксифенил)метил]-4-оксобутановой кислотой.

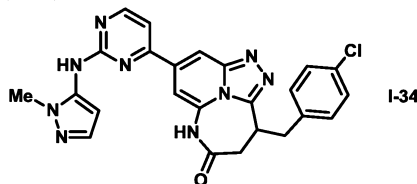
6-Метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-86) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксобутановую кислоту заменили 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифторбутановой кислотой и 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиримидин-2-онгидразин заменили 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амином.

9-Изопропил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-87) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксобутановую кислоту заменили 4-(трет-бутокси)-2-изопропил-4-оксобутановой кислотой и 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиримидин-2-онгидразин заменили 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амином.

9-(5-Хлорпиримидин-2-ил)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-94) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксобутановую кислоту заменили 4-(трет-бутокси)-2-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-4-оксобутановой кислотой и 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиримидин-2-онгидразин заменили 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амином.

Пример 12.

9-(4-Хлорбензил)-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-34)

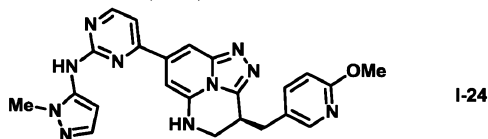


Стадия 1. Аммиак пропускали через раствор бис-ТФУсоли 4-(4-хлорфенил)-3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил]бутановой кислоты (90 мг, 0,1224 ммоль) в ДМСО (2 мл) в течение 30 мин. Флакон герметично закрывали и оставляли отстаиваться в течение ночи. Смесь смешивали с водой и концентрировали для удаления аммиака. Остаточный раствор разбавляли водой и подкисляли до pH 4 при помощи 1н. HCl. Осадок собирали, промывали водой и высушивали под высоким вакуумом с получением 45 мг 3-[5-амино-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил]-4-(4-хлорфенил)бутановой кислоты.

Стадия 2. К смеси 3-[5-амино-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-3-ил]-4-(4-хлорфенил)бутановой кислоты (45 мг, 0,08930 ммоль) и DIPEA (2,0 экв., 0,1786 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (33,65 мг, 1,05 экв., 0,09377 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали под вакуумом, и осадок разделяли между водой и MeTHF. Органические экстракты последовательно промывали водой, насыщ. вод. NaHCO<sub>3</sub>, вод. лимонной кислотой, водой и соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Осадок вводили методом сухого ввода в 4 г SiO<sub>2</sub> колонку, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 33 мг вещества, содержавшего примесь. Продукт вторично очищали на обращенно-фазовой колонке ВЭЖХ с получением 13,5 мг продукта, который разделяли на хиральной колонке для СЖХ.

Пример 13.

4-(3-((6-Метоксипиримидин-3-ил)метил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-24)



Стадия 1. К раствору 6-метоксипиримидин-3-карбальдегида (1 г, 7,28 ммоль) и метилцианоацетата (1,2 экв., 867 мг, 8,75 ммоль) в MeOH по каплям добавляли пиперидин (1,08 мл, 931 мг, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок фильтровали, промывали небольшим количеством EtOAc/гептана (около 1:5) и высушивали с получением 1,54 г метил-(Z)-2-циано-3-(6-метоксипиримидин-3-ил)акрилата в виде белого кристаллического твердого вещества.

Стадия 2. К раствору (Е)-2-циано-3-(6-метокси-2-пиридил)про-2-еноата (710 мг, 3,254 ммоль) в MeOH (20 мл) и THF (10 мл) добавляли Co(II)Cl<sub>2</sub> (871,1 мг, 6,507 ммоль, 2 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение нескольких мин. Раствор охлаждали на ледяной бане и по порциям добавляли NaBH<sub>4</sub> (738,6 мг, 19,522 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, затем подкисляли 1н. HCl. Летучие растворители удаляли под вакуумом, и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Водную фазу делали основной путем воздействия насыщ. вод. NaHCO<sub>3</sub>, добавляли соль NaCl и концентрировали под вакуумом с получением метил-2-(аминометил)-3-(6-метокси-2-пиридил)пропаноата в виде твердого серого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. К раствору метил-2-(аминометил)-3-(6-метокси-2-пиридил)пропаноата (287 мг, 1,28 ммоль) в THF (8 мл) и воде (2 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (169,75 мг, 1,92 ммоль, 1,5 экв.) и затем трет-бутоксикарбонила трет-бутилкарбонат (279,31 мг, 1,28 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляли EtOAc (20 мл), и органическую фазу промывали насыщ. NH<sub>4</sub>Cl, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 408 мг метил-2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(6-метокси-3-пиридил)пропаноата, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4. К раствору метил-2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(6-метокси-3-пиридил)пропаноата (406 мг, 1,258 ммоль) в THF (7 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH (1,3 экв., 0,282 мл, 0,635 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительно 20 мг LiOH и продолжали перемешивание в течение еще 4 ч. Растворители удаляли под вакуумом, и полученную 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(6-метокси-3-пиридил)пропановую кислоту использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5. К смеси 2-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-(6-метокси-3-пиридил)пропановой кислоты (310 мг, 0,999 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (387,6 мг, 0,999 ммоль) и 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (200 мг, 0,666 ммоль) и затем DIPEA (172,2 мг, 0,232 мл, 1,332 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 137 мг трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]гидразино]-2-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-3-оксопропил]карбамата в виде твердого желтого вещества.

Стадия 6. К раствору трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-пиридил]гидразино]-2-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-3-оксопропил]карбамата (135 мг, 0,2278 ммоль) в THF (3 мл) добавляли Ph<sub>3</sub>P·Br<sub>2</sub> (294,4 мг, 0,6834 ммоль) и затем медленно добавляли DIPEA (0,199 мл, 147,2 мг, 1,139 ммоль).

Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные экстракты промывали 5% лимонной кислотой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO колонка 12 г), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 83 мг трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-(6-метокси-3-пиридил)пропил]карбамата.

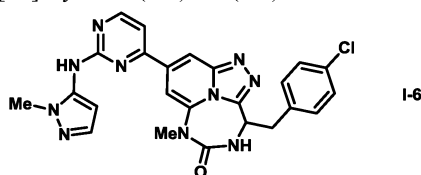
Титульное соединение может быть получено из трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-(6-метокси-3-пиридил)пропил]-карбамата с применением способа со стадий 3 и 4 примера 3.

4-(3-((6-Метоксипиридин-2-ил)метил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-27) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что 6-метоксипиридин-2-карбальдегид заменил 6-метоксипиридин-3-карбальдегид на стадии 1.

(S)-4-(3-((2-Метоксипиридин-3-ил)метил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (I-43) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что 2-метоксипиридин-3-карбальдегид заменил 6-метоксипиридин-3-карбальдегид на стадии 1.

Пример 14.

(R)-9-(4-Хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он (I-6)



Стадия 1. НАТУ (153 мг, 0,40 ммоль) добавляли к смеси 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиридин-2-онгидразона (104 мг, 0,33 ммоль), (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (125 мг, 0,4 ммоль) и ТЕА (0,138 мл, 1,0 ммоль) в ДМФА (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и разделяли между водой и EtOAc. Органические экстракты последовательно промывали водой, вод. NaHCO<sub>3</sub>, 1% вод. лимонной кислотой, водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 195 мг(89%) (R)-трет-бутил-(3-(4-хлорфенил)-1-(2-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2(1Н)-илиден)гидразинил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: m/z 582.

Стадия 2. Смесь (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфенил)-1-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этил)карбамата (195 мг, 0,3 ммоль), Ph<sub>3</sub>P-Br<sub>2</sub> (506 мг, 1,2 ммоль) и DIPEA (0,46 мл, 2,644 ммоль) в MeCN (5 мл) нагревали при 80°C в течение 40 мин в герметично закрытом флаконе. Смесь охлаждали до комнатной температуры, смешивали с водой (1 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O, органические экстракты последовательно промывали вод. NaHCO<sub>3</sub>, 1% вод. лимонной кислотой, водой и соевым раствором, затем высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 12 г SiO<sub>2</sub> колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 7% MeOH), с получением 120 мг (72%) (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфенил)-1-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этил)карбамата в виде желтой пены.

МС: m/z 564.

Стадия 6 (Схема E). Смесь трет-бутил-N-[(2S)-3-(4-хлорфенил)-2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]пропил]карбамата (44 мг, 0,078 ммоль) и MeNH<sub>2</sub> (2 М, 3,0 мл, 66,0 ммоль) в THF перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали под вакуумом, осадок растворяли в ТЕА с содержанием MeOH и концентрировали. Осадок растирали со смесью гексана и Et<sub>2</sub>O (2:1) и фильтровали с получением 43 мг (99%) (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфенил)-1-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5-(метиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этил)карбамата.

МС: m/z 575

Стадия 7. К раствору HCl в диоксане (4 мл) добавляли к раствору (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфенил)-1-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5-(метиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)этил)карбамата (43 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (6 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч и концентрировали под вакуумом. Осадок растирали с Et<sub>2</sub>O и фильтровали с получением (R)-3-(1-амино-2-(4-хлорфенил)этил)-N-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-амина тетрагидрохлорида, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: m/z 475.

Стадия 8. 1,1'-Карбонилдимидазол (65 мг, 0,4 ммоль) добавляли к 3-[(1R)-1-амино-2-(4-хлорфенил)этил]-N-метил-7-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-5-амина тетрагидрохлориду (46 мг, 0,074 ммоль) в MeCN (3 мл). Смесь подвергали облучению в микроволновом реакторе при 140°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали на 4 г SiO<sub>2</sub> колонке, элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 7% MeOH), с получением 12 мг (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-она (I-6) в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,59 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 5H), 7,06 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,31 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,22 (dt, J=9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,21 (s, 3H).

МС: m/z 501.

(R)-9-Изобутил-6,8-диметил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он (I-19) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентановую кислоту заменила (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановая кислота.

МС: m/z 447.

(R)-9-Изобутил-8-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-23) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-4-метилпентановую кислоту заменила (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановая кислота и на стадии 5 метиламин заменили аммиаком.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,36 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,35 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=9,2, 6,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,96 (dt, J=13,4, 7,3 Гц, 1H), 1,83 (ddd, J=13,4, 9,2, 5,8 Гц, 1H), 1,41 (dt, J=13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3H).

МС: m/z 433

9-Изобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-25) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановую кислоту заменили 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентановой кислотой.

(R)-9-(4-Метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-26) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановую кислоту заменили (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-метоксифенил)пропановой кислотой и 6-фтор-4-[2-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н-пиримидин-2-онгидразон заменили 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амином.

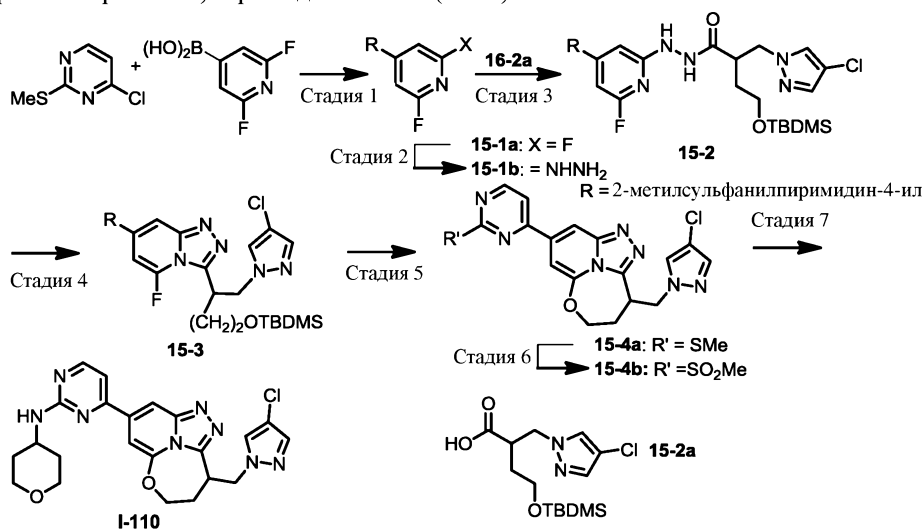
(R)-9-(4-Фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-35) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановую кислоту заменили (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фторфенил)пропановой кислотой.

(R)-9-(3-Фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-39) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановую кислоту заменили (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3-фторфенил)пропановой кислотой.

(R)-9-(Циклопропилметил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-51) может быть получен аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановую кислоту заменили (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопропилпропановой кислотой.

Пример 15.

4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-2-амин (I-110)



Стадия 1. Смесь 4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидина (2 г, 12,45 ммоль), (2,6-дифтор-4-пиридил)бороновой кислоты (3,95 г, 24,90 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,11 г, 24,90 ммоль) и (dppf)PdCl<sub>2</sub>·ДХМ (1,07 г, 1,24 ммоль) в воде (15 мл) и MeCN (45 мл) дегазировали N<sub>2</sub>, запечатывали в стеклянной реакционной трубке (150 мл), нагревали при 95°C в течение 2,5 ч. После охлаждения смесь фильтровали через короткий слой CELITE, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2×80 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO 40 г колонка) и элюировали EtOAc/гептаном (от 0 до 15% EtOAc) с получением 2,66 г (89%) 4-(2,6-дифторпиридин-4-ил)-2-(метилтио)пиримидина в виде твердого белого вещества.

МС: m/z 239.

Стадия 2. К суспензии 4-(2,6-дифтор-4-пиридил)-2-метилсульфанилпиримидина (2,66 г, 11,1 ммоль) в EtOH (70 мл) добавляли гидразин (1,11 мл, 33,4 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 5,5 ч. После охлаждения раствор концентрировали под вакуумом и растирали с водой. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой, высушивали в высоком вакууме с получением 2,69 г (96%) 4-(2-фтор-6-гидразинилпиридин-4-ил)-2-(метилтио)пиримидина (15-1b) в виде грязно-белого твердого вещества.

МС: m/z 251.

Стадия 3. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]бутановой кислоты (1,34 г, 4,04 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли HATU (1,70 г, 4,37 ммоль), [6-фтор-4-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]гидразин (0,845 г, 3,36 ммоль) и DIPEA (0,88 мл, 5,04 ммоль) в указанном порядке, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Растворы разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали 5% лимонной кислотой, соевым раствором, затем высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии ((ISCO 24 г колонка) и элюировали градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH) с получением 1,37 г (72%) 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил)-N'-(6-фтор-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)бутангидразида (15-2) в виде коричневого твердого вещества.

МС: m/z 566.

Стадия 4. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-[(4-хлорпиразол-1-ил)метил]-N'-[6-фтор-4-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]бутангидразида (2,04 г, 3,60 ммоль) в MeCN (30 мл) и DIPEA (3,14 мл, 18,0 ммоль) по порциям добавляли Ph<sub>3</sub>P-Br<sub>2</sub> (4,56 г, 10,8 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные экстракты промывали 5% лимонной кислотой, соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (40 г колонка ISCO), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 1,38 г (70%) 3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)-5-фтор-7-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (15-3) в виде красно-коричневой смолы.

МС: m/z 548.

Стадия 5. К раствору трет-бутил-[4-(4-хлорпиразол-1-ил)-3-[5-фтор-7-(2-метилсульфанилпиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил]бутокси]-диметилсилана (658 мг, 1,20 ммоль) в THF (15 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония в THF ((1,0 M, 3 мл, 2,96 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (колонка ISCO 12 г), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 278 мг (56%) 15-4a в виде твердого желтого вещества.

МС: m/z 413.

Стадия 6. К раствору 9-((4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a1-триазабензо[cd]азулена (278 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ (7 мл) при охлаждении на ледяной бане по порциям добавляли mCPBA (451,6 мг, 2,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Его промывали насыщ. вод. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 279 мг (93%) 15-4b в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС: m/z 445.

Стадия 7. К раствору 9-((4-хлор-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-7H-6-окса-1,2,2a1-триазабензо[cd]азулена (279 мг, 0,62 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) добавляли 4-аминотетрагидропиран (0,40 мл, 3,75 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,75 ммоль). Раствор нагревали при 80°C в течение 1 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали 5% лимонной кислотой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO, колонка 12 г), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH), с получением 187 мг (64%) рацемического I-110 в виде твердого желтого вещества. МС: m/z 466.

Рацемическую смесь разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральном носителе:

(R) I-110 (38,7 мг): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,41 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,22 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,32 (t, J=6,4 Гц, 2H), 7,05 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=13,8, 5,3 Гц, 1H), 4,69-4,57 (m, 2H), 4,50 (ddd, J=12,1, 8,0, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dt, J=11,3, 3,4 Гц, 2H), 3,43 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,25-2,02 (m, 2H), 1,88 (d, J=12,5 Гц, 2H), 1,55 (qd, J=11,6, 4,3 Гц, 2H).

МС: m/z 466.

(S) I-110 (38,2 мг):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,41 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,05 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 4,91 (dd,  $J=13,8$ , 5,4 Гц, 1H), 4,69-4,57 (m, 2H), 4,50 (ddd,  $J=12,1$ , 8,0, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt,  $J=8,6$ , 5,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dt,  $J=11,3$ , 3,4 Гц, 2H), 3,43 (t,  $J=11,3$  Гц, 2H), 2,25-2,02 (m, 2H), 1,88 (d,  $J=12,3$  Гц, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H).

МС:  $m/z$  466.

4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(оксетан-3-ил)пиримидин-2-амин получали аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 7 4-аминотетрагидропиран заменили 3-аминооксетаном. Рацемическую смесь разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральной колонке с получением:

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(оксетан-3-ил)пиримидин-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,44 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,24 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,91 (dd,  $J=13,8$ , 5,3 Гц, 1H), 4,82 (t,  $J=6,7$  Гц, 2H), 4,69-4,44 (m, 5H), 4,12 (tt,  $J=8,4$ , 5,6 Гц, 1H), 3,31 (d,  $J=19,9$  Гц, 1H), 2,25-2,03 (m, 2H).

МС:  $m/z$  438;

(S)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(оксетан-3-ил)пиримидин-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,44 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,24 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,91 (dd,  $J=13,8$ , 5,4 Гц, 1H), 4,82 (t,  $J=6,7$  Гц, 2H), 4,69-4,44 (m, 5H), 4,12 (tt,  $J=8,5$ , 5,6 Гц, 1H), 3,31 (d,  $J=19,9$  Гц, 1H), 2,25-2,03 (m, 2H).

МС:  $m/z$  438.

4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-изопропилпиримидин-2-амин получали аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 7 4-аминотетрагидропиран заменили изопропиламином. Рацемическую смесь разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральной колонке с получением:

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-изопропилпиримидин-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,40 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,21 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,14 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 4,91 (dd,  $J=13,8$ , 5,3 Гц, 1H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,49 (ddd,  $J=12,1$ , 8,0, 3,7 Гц, 1H), 4,12 (tt,  $J=8,6$ , 5,9 Гц, 2H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,20 (d,  $J=6,5$  Гц, 6H).

МС:  $m/z$  424;

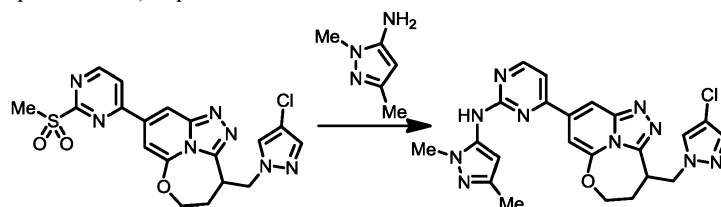
(S)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-изопропилпиримидин-2-амин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,40 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,04 (d,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,06 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 4,91 (dd,  $J=13,8$ , 5,4 Гц, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,49 (ddd,  $J=12,1$ , 8,0, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt,  $J=8,5$ , 6,1 Гц, 2H), 2,25-2,02 (m, 2H), 1,20 (d,  $J=6,5$  Гц, 6H).

МС:  $m/z$  424.

Пример 16.

4-(9-((4-Хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-ил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин



К раствору 9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-4-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулена (15-4b, 200 мг, 0,44 ммоль), 2,5-диметилпиразол-3-амин (149,5 мг, 1,34 ммоль) в  $\text{DMCO}$  (2 мл) добавляли  $\text{NaNH}$  (35,80 мг, 28 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, гасили водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали 5% лимонной кислотой, соевым раствором, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи  $\text{SiO}_2$  хроматографии (ISCO колонка 12 г), элюируя градиентом  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (от 0 до 8%  $\text{MeOH}$ ), с получением 95 мг (88,5%) титульного соединения в виде твердого желтого вещества.

Рацемическую смесь разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральной колонке с получением:

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,91 (dd, J=13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 4,50 (ddd, J=12,1, 8,1, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 5H).

МС: m/z 476;

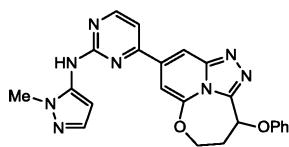
(S)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,51 (s, 1H), 8,58 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,91 (dd, J=13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 4,50 (ddd, J=12,0, 8,1, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 6H).

МС: m/z 476.

Пример 17.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (1-90)



Стадия 1. К раствору фенола (1,25 г, 13,33 ммоль) в ДМФА (35 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,09 г, 15,15 ммоль), перемешивали в течение 10 мин, затем по каплям добавляли α-бром-γ-бутиролактон (1,14 мл, 12,12 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO 40 г колонка) и элюировали EtOAc/гептаном (от 0 до 20% EtOAc) с получением 1,03 г (47,7%) 3-фенокситетрагидрофуран-2-она в виде прозрачной жидкости.

МС: m/z 178.

Стадия 2. К раствору 3-фенокситетрагидрофуран-2-она (1,03 г, 5,78 ммоль) в THF (20 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH (208 мг, 8,67 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Его подкисляли 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1,05 г (92,6%) 4-гидрокси-2-феноксипутановой кислоты в виде прозрачного сиропа, который использовали без дополнительной очистки.

МС m/z 196.

Стадия 3. К раствору 4-гидрокси-2-феноксипутановой кислоты (1,0 г, 5,1 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (2,30 г, 15 ммоль) и имидазол (1,40 г, 20 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные экстракты промывали водой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали под вакуумом, и высушивали под высоким вакуумом с получением 1,38 г (87%) 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-феноксипутановой кислоты в виде прозрачного сиропа.

МС: m/z 310.

Стадия 4 (схема G). К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-феноксипутановой кислоты (672,1 мг, 2,16 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли HATU (969,0 мг, 2,49 ммоль), 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (500 мг, 1,66 ммоль) и DIPEA (0,58 мл, 3,33 ммоль) в указанном порядке и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ее разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали водой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (24 г колонка ISCO), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 763 мг (77,3%) 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N'-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-феноксипутангидразида в виде твердого желтого вещества.

МС: m/z 592.

Стадия 5. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N'-[6-фтор-4-[2-((2-метилпиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил]-2-пиридил]-2-феноксипутангидразида (763 мг, 1,28 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли DIPEA (0,89 мл, 5,14 ммоль) и затем маленькими порциями Ph<sub>3</sub>P·Br<sub>2</sub> (1,63 г, 3,86 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтрова-

ли и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (ISCO 24 г колонка), элюируя градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 5% MeOH), с получением 470 мг (63,5%) соединения 4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-феноксипропил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин в виде твердого желтого вещества.

МС: m/z 574

Стадия 6. К суспензии 4-[3-[3-((трет-бутил(диметил)силил)окси)-1-феноксипропил]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (470 мг, 0,61 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0,46 мл, 3,68 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные экстракты высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> (ISCO, колонка 12 г) и элюировали градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH) с получением 130 мг (46%) 3-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-3-феноксипропан-1-ола.

Стадия 7. К смеси 3-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-3-феноксипропан-1-ола (130 мг, 0,28 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaNH (90,33 мг, 2,25 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле), перемешивали в течение 15 мин, затем нагревали на масляной бане при 65°C в течение 60 мин. Реакционную смесь гасили несколькими каплями воды, концентрировали на CELITE. Неочищенный продукт очищали при помощи SiO<sub>2</sub> хроматографии (4 г колонка ISCO) и элюировали градиентом MeOH/ДХМ (от 0 до 8% MeOH) с получением 61 мг (49%) N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин в виде твердого желтого вещества.

МС: m/z 440.

Рацемическую смесь разделяли при помощи СЖХ-хроматографии на хиральном носителе.

(S)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (S) I-90.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 3H), 7,03-6,94 (m, 1H), 6,36-6,27 (m, 2H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,63 (ddd, J=12,7, 7,0, 4,3 Гц, 1H), 3,71 (d, J=1,3 Гц, 4H), 3,28 (d, J=2,4 Гц, 12H), 2,73 (dq, J=6,7, 4,4 Гц, 2H).

МС: m/z 440.

(R)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин (R) I-90.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 3H), 6,98 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,35-6,26 (m, 2H), 4,86 (ddd, J=11,6, 6,5, 4,5 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J=12,0, 6,7, 4,3 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,73 (dq, J=9,1, 4,8 Гц, 2H).

МС: m/z 440.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин получали аналогичным образом, за исключением того, что на стадии 4-(2-фтор-6-гидразино-4-пиридин)-N-(2-метилпиразол-3-ил)пиримидин-2-амин заменили 2'-фтор-6'-гидразинил-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-[4,4'-бипиридин]-2-амином и рацемический продукт разделяли при помощи СЖХ на хиральной колонке путем хирального разделения.

(S)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,84 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,38-7,19 (m, 4H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,98 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,78 (t, J=1,6 Гц, 1H), 6,35-6,26 (m, 2H), 4,86 (dt, J=11,8, 5,5 Гц, 1H), 4,63 (dt, J=11,7, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (d, J=1,6 Гц, 3H), 2,73 (dt, J=6,9, 4,3 Гц, 2H).

МС: m/z 439.

(R)-N-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (s, 1H), 8,22 (dd, J=5,3, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,38-7,19 (m, 4H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,98 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,78 (t, J=1,6 Гц, 1H), 6,35-6,26 (m, 2H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 3,69 (d, J=1,6 Гц, 3H), 2,80-2,68 (m, 2H); МС m/z 439.

Биологический пример 1.

Ферментный анализ ERK-2.

Соединения тестировали в ферментном анализе с использованием ERK-2 человека (митогенактивируемая киназа 1), рекомбинатно экспрессируемой в качестве п-концевого составного белка 6-His у E. coli и соответствующего aa 8-360. В качестве субстрата использовали флуоресцентный пептид Omnia S/T17 (Invitrogen of Carlsbad, CA; Cat. KNZ1171C). Тестируемые соединения разбавляли в ДМСО в трехкратных серийных разбавлениях при конечных концентрациях 100×. В дополнение к соединению образец для анализа включал 50 mM HEPES [pH 7,3], 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0,005% Triton-X100, 5 nM фермента



ERK-2, 6,25 мкМ S/T17 белкового субстрата и 25 мкМ АТФ (в соответствии с наблюдаемым  $K_m$ ) с общим объемом реакционной смеси 25 мкл. Анализ проводили при температуре воздуха в белом полипропиленовом 384-луночном планшете (Nunc, Inc of Naperville, IL; Cat. 267462), собирая данные каждые 50 с в течение примерно 30 мин на планшет-ридере Envision (PerkinElmer, Inc. of Waltham, MA); возбуждение 340 нм/эмиссия 495 нм. Данные, полученные с каждой лунки, соотносили с прямой линией, и полученные величины использовали для вычисления процента контроля. Процент контроля изображали в зависимости от концентрации соединения, и определяли значения  $IC_{50}$  с использованием четырехпараметрической кривой. В табл. I содержатся репрезентативные данные о соединениях, предложенных в настоящем описании. Репрезентативные данные находятся в табл. I (выше).

Биологический пример 2.

Анализ клеточного фосфорилирования P90RSK (Ser380).

Ингибирование PMA-стимулированного фосфорилирования P90RSK (Ser380) определяли при помощи следующего анализа механизма в клетках *in vitro*, который включает инкубацию клеток с соединением в течение 1,5 ч и подсчет флуоресцентного сигнала pP90RSK (Ser380) у фиксированных клеток и нормализацию относительно сигнала GAPDH.

Материалы и методы.

Клетки HepG2 получали из АТСС и выращивали на среде DMEM, обогащенной 10% фетальной бычьей сывороткой. Клетки высевали на 96-луночные планшеты при клеточной плотности 35000 клеток/лунку и оставляли для связывания в течение ночи при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Затем добавляли разбавленные соединения при конечной концентрации 0,5% ДМСО. После 1,5 ч инкубации с соединением клетки стимулировали путем добавления PMA (форбол 12-мирикат 13-ацетат) при конечной концентрации 100 нг/мл; стимуляция PMA представляла собой 30-минутную инкубацию при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. После 30-минутной стимуляции PMA клетки промывали PBS и фиксировали в 3,7% формальдегиде в PBS при комнатной температуре в течение 15-20 мин. После этого следовало еще одно промывание в PBS и последующая пермеабилзация в 100% MeOH при комнатной температуре в течение 10-15 мин. После инкубации для пермеабилзации клетки промывали в PBS/0,05% Tween-20 с последующей блокировкой в блокирующем буфере Odyssey (LI-COR Biosciences) в течение по меньшей мере 1 ч. К клеткам добавляли антитела к фосфорилированным P90RSK (Ser380) (Cell Signaling #9335, моноклональные антитела кролика) и GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a, моноклональные антитела мыши) и их инкубировали в течение ночи при 4°C. Антитело pP90RSK(Ser380) использовали в разбавлении 1:250; GAPDH использовали в разбавлении 1:10000. После промывания PBS/0,05% Tween-20 клетки инкубировали с флуоресцентно-мечеными вторичными антителами (Anti-rabbit-Alexa Flour680, Invitrogen Cat#A21109; Anti-mouse-IRDye800CW, Rockland Inc. Cat#610-131-121) в течение 1 ч. Оба вторичных антитела использовали в разбавлении 1:1000. Затем клетки промывали и анализировали на предмет флуоресценции в обеих длинах волны при помощи инфракрасной системы формирования изображений Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences). Сигнал фосфорилированной P90RSK (Ser380) нормализовали относительно сигнала GAPDH. Репрезентативные данные находятся в табл. II.

ТАБЛИЦА II			
Соединение	P-P90RSK (S380) $IC_{50}$ (мкМ)	Соединение	P-P90RSK (S380) $IC_{50}$ (мкМ)
(S)-I-7	0,00387	(S) I-36	0,00245
(S) I-21	0,00432	(R) I-48	0,00173
(R) I-15	0,00291	(R) I-66	0,001
(S) I-22	0,00141	(R) I-73	0,00447
I-28	0,00505	(S) I-29	0,00794

Пример состава 1.

Фармацевтические композиции соединений, являющихся предметом настоящего изобретения, для введения различными путями получали, как описано в данном примере.

Композиция для перорального введения (A).

Ингредиент	% масс./масс.
Активный ингредиент	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магния	0,5%

Ингредиенты смешивали и распределяли по капсулам, содержащим примерно 100 мг каждая.

Композиция для перорального введения (B).

Ингредиент	% масс./масс.
Активный ингредиент	20,0%
Стеарат магния	0,5%
Кроскармеллоза натрия	2,0%
Лактоза	76,5%
ПВП (поливинилпирролидин)	1,0%

Ингредиенты объединяли и гранулировали с применением растворителя, такого как метанол. Затем состав высушивали и заключали в форму таблеток (содержащих примерно 20 мг активного соединения) с использованием подходящей таблетировочной машины.

Композиция для перорального введения (C).

Ингредиент	% масс./масс.
Активное соединение	1,0 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропилпарабен	0,05 г
Кристаллический сахар	25,5 г
Сорбитол (70% раствор)	12,85 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Ароматизатор	0,035 мл
Красители	0,5 мг
Дистиллированная вода	в достаточном количестве до 100 мл

Ингредиенты смешивают для образования суспензии для перорального введения.

Парентеральный состав (D).

Ингредиент	% масс./масс.
Активный ингредиент	0,25 г
Хлорид натрия	в достаточном количестве для достижения изотоничности
Вода для инъекций	100 мл

Активный ингредиент растворяли в порции воды для инъекций. Затем при перемешивании добавляли достаточное количество хлорида натрия для того, чтобы сделать раствор изотоническим. Раствор доводили до нужного объема при помощи остатка воды для инъекций, фильтровали через мембранный фильтр толщиной 0,2 мкм и упаковывали в стерильных условиях.

Состав для суппозитория (E).

Ингредиент	% масс./масс.
Активный ингредиент	1,0%
Полиэтиленгликоль 1000	74,5%
Полиэтиленгликоль 4000	24,5%

Ингредиенты сплавляли, перемешивали на паровой бане и вливали в формы, которые содержали 2,5 г общей массы.

Состав для местного применения (F).

Ингредиенты	граммы
Активное соединение	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Минеральное масло	5
Вазелин	10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
ВНА (бутилированный гидроксианизол)	0,01
Вода	в достаточном количестве до 100

Все ингредиенты, за исключением воды, объединяли и нагревали примерно до 60°C при перемешивании. Затем добавляли достаточное количество воды примерно при 60°C при тщательном перемешивании для эмульгации ингредиентов и затем добавляли воду в достаточном количестве, примерно 100 г.

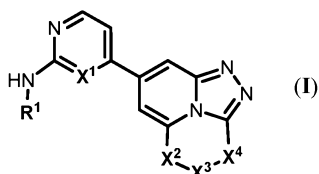
Признаки, раскрытые в вышеприведенном описании или нижеприведенной формуле изобретения, выраженные в их конкретных формах или в том, что касается средств для осуществления раскрытой функции или способа достижения раскрытого результата соответственно, могут, по отдельности или в любой комбинации таких признаков, быть использованы для осуществления настоящего изобретения в его разнообразных формах.

Вышеизложенное изобретение было описано с некоторой степенью детализации с помощью иллюстративных вариантов и примеров для обеспечения ясности и лучшего понимания. Специалисту в данной области будет очевидно, что в рамках прилагаемой формулы изобретения возможны изменения и модификации. Следовательно, следует понимать, что приведенное выше описание предполагается как иллюстративное, но не ограничивающее. Следовательно, объем настоящего изобретения должен быть определен не в соответствии с приведенным выше описанием, а в соответствии с нижеследующей формулой изобретения, а также полным объемом эквивалентов изобретения.

Патенты, опубликованные заявки и научная литература, ссылки на которые приведены в настоящем описании, иллюстрируют уровень знаний специалистов в данной области техники и настоящим включены при помощи ссылки во всей полноте в той же мере, как если бы они были включены конкретно и по отдельности.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



в котором  $X^1$  представляет собой N или CH;

$X^2$  представляет собой  $NR^a$ , O или S;

$X^3$  представляет собой  $(CR^4_2)_{1-3}$ ,  $CH_2NR^b$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)NR^b$ ,  $CH_2C(=O)$  или  $C(=O)O$  при условии что, когда

$X^3$  представляет собой  $CH_2NR^b$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 6,7,8,9-тетрагидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен,

$X^3$  представляет собой  $C(=O)NR^b$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он,

$X^3$  представляет собой  $CH_2C(=O)$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 8,9-дигидро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он и

$X^3$  представляет собой  $C(=O)O$ , трициклический фрагмент в (I) представляет собой 6H-8-окса-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(9H)-он;

$X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$  или  $NR^3$  при условии что, когда  $X^4$  представляет собой  $NR^3$ ,  $X^2$  представляет собой  $NR^a$  и  $X^3$  представляет собой  $C(=O)$ ;

$R^1$  представляет собой (i) 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий гетероатом кислорода, или (ii) выбран из 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-метил-1H-пиразол-3-

ила, 2-этил-2Н-пиразол-3-ила, 2-метил-2Н-пиразол-3-ила, 2-изопропил-2Н-пиразол-3-ила, 1-метил-1Н-пиразол-5-ила, 1-этил-1Н-пиразол-5-ила, 4-метилтиазол-2-ила, 1-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-ила, 2-метил-2Н-[1,2,3]-триазол-4-ила, 1-метил-1Н-[1,2,4]-триазол-5-ила, 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ила, 1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ила, 1-метил-1Н-тетразол-5-ила, 2-метил-2Н-тетразол-5-ила, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ила, оксетан-3-ила, 3-метилоксетан-3-ил, тетрагидропиран-4-ила, тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, тетрагидропиран-3-ила, 2-метилтетрагидропиран-4-ила, 2,2-диметилтетрагидропиран-4-ила, 2-гидроксиметилтетрагидропиран-4-ила, 3-фтортетрагидропиран-4-ила и тетрагидрофуран-3-ила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из:

- (a)  $C_{1-10}$ алкила,
- (b)  $C_{1-10}$ галогеналкила,
- (c)  $C_{3-7}$ циклоалкила или  $C_{3-7}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкила,
- (d)  $C_{1-10}$ цианоалкила,
- (e) фенила, фенил- $C_{1-3}$ алкила, фенокси или бензилокси- $C_{1-3}$ алкила,
- (f) гетероарила, гетероарил- $C_{1-3}$ алкила или гетероарилокси, где указанный гетероарильный фрагмент

выбран из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, оксазолила, изоазазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пирид-2(1Н)-она и 1-алкилпирид-2(1Н)-она, и каждый указанный гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила и  $C_{1-6}$ алкила, где указанный  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

$R^3$  и  $R^4$  независимо в каждом случае представляют собой водород или  $C_{1-3}$ алкил;

$R^a$  и  $R^b$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-3}$ алкил,

или фармацевтическая соль указанного соединения,

где любой фенильный фрагмент необязательно замещен одним или более галогеном,  $C_{1-6}$ алкокси.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $NR^a$ ,  $X^3$  представляет собой  $CH_2$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $NR^a$ ,  $X^3$  представляет собой  $C(=O)$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $NR^a$ ,  $X^3$  представляет собой  $(CH_2)_2$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $NR^a$ ,  $X^3$  представляет собой  $CH_2NR^b$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $NR^a$ ,  $X^3$  представляет собой  $C(=O)CH_2$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $NR^a$ ,  $X^3$  представляет собой  $C(=O)NR^b$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $O$ ,  $X^3$  представляет собой  $CH_2$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $O$ ,  $X^3$  представляет собой  $(CH_2)_2$  и  $X^4$  представляет собой  $CR^2R^3$ .

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $NR^a$ ,  $X^3$  представляет собой  $C(=O)$  и  $X^4$  представляет собой  $NR^3$ .

11. Соединение по любому из пп.2-9, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный фенил- $C_{1-3}$ алкил и  $R^3$  представляет собой водород.

12. Соединение по любому из пп.2-9, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил- $C_{1-3}$ алкил и  $R^3$  представляет собой водород.

13. Соединение по любому из пп.2-9, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный фенокси или гетероарилокси и  $R^3$  представляет собой водород.

14. Соединение по любому из пп.11-13, отличающееся тем, что  $CR^2R^3$  находится в (S)-конфигурации.

15. Соединение по любому из пп.11-13, отличающееся тем, что  $CR^2R^3$  находится в (R)-конфигурации.

16. Соединение по любому из пп.11-15, отличающееся тем, что  $X^2$  представляет собой  $O$ ,  $X^3$  представляет собой  $CH_2$  или  $(CH_2)_2$  и  $R^1$  представляет собой тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетан-3-ил или необязательно замещенный пиразолил.

17. Соединение по п.16, отличающееся тем, что  $X^3$  представляет собой  $(CH_2)_2$  и  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный пиразолил.

18. Соединение по п.17, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный бензил.

19. Соединение по п.17, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный гетероарилметил.

20. Соединение по п.17, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный фенокси или гетероарилокси.

21. Соединение по любому из пп.18-20, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой 1-метил-1Н-пиразол-5-ил.
22. Соединение по п.21, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный бензил.
23. Соединение по п.21, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой бензил.
24. Соединение по п.21, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный (1Н-пиразол-1-ил)метил.
25. Соединение по п.24, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой (4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил.
26. Соединение по п.24, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой (4-трифторметил-1Н-пиразол-1-ил)метил.
27. Соединение по п.24, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой (4-циклопропил-1Н-пиразол-1-ил)метил.
28. Соединение по п.21, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный фенокси.
29. Соединение по любому из пп.1-28, выбранное из следующих соединений:  
 N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин;  
 N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин;  
 S-4-(3-изопропил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3-фенил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;  
 4-(3-бензил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-бензил-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-изобутил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(4-метоксибензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(4-хлорбензил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-бензил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-бензил-3,4-дигидро-5-тиа-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-бензил-5-этил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(4-метоксибензил)-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 (R)-9-изобутил-6,8-диметил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;  
 4-(3-изобутил-5-метил-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 4-(3-(4-фторбензил)-4,5-дигидро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;  
 (R)-9-изобутил-8-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;

[illegible]

[illegible]

- 6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-9-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;
- 9-изопропил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;
- 4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-фенокси-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(9-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- (R)-9-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он;
- 4-(3-циклопропил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(3-(3-метоксибензил)-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- 3-(4-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он;
- 3-(3,5-дифторбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он;
- 3-(3-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3-пропил-3,4-дигидро-5-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-(3,3,3-трифторпропил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-пропил-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-пропил-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- (S)-2-[4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)]-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-9-ил)бутаннитрил;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(9-изобутил-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- 4-(9-(4-фторфенокси)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;
- N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(9-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)пиримидин-2-амин.

30. Применение соединения по любому из пп.1-29 для лечения ракового или гиперпролиферативного заболевания.

31. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность ERK протеинкиназы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-29 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

32. Способ ингибирования активности протеинкиназы ERK в клетке, включающий воздействие на указанную клетку соединением по любому из пп.1-29.

33. Способ ингибирования активности протеинкиназы ERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по любому из пп.1-29.

34. Способ лечения или облегчения тяжести ракового или гиперпролиферативного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп.1-29.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное гиперпролиферативное заболевание выбрано



из группы, состоящей из аденомы, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, эпидермальной карциномы, фолликулярной карциномы, рака мочеполовой системы, глиобластомы, болезни Ходжкина, рака органов головы и шеи, гепатомы, кератоакантомы, рака почки, крупноклеточной карциномы, лейкемии, аденокарциномы легкого, рака легкого, заболеваний лимфатической системы, меланомы и немеланоцитарного рака кожи, миелодиспластического синдрома, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, рака яичника, папиллярной карциномы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, саркомы, мелкоклеточного рака, рака яичка, тетракарцином, рака щитовидной железы и недифференцированной карциномы.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное гиперпролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из меланомы, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, колоректального рака, рака легкого, рака молочной железы и рака яичника.

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанное гиперпролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из острого миелобластного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, хронического миелолейкоза, множественной миеломы и миелоидного лейкоза.

38. Способ по п.34, отличающийся тем, что соединение по любому из пп.1-29 вводят совместно по меньшей мере с одним другим химиотерапевтическим агентом, применяемым для лечения или облегчения состояния при гиперпролиферативном заболевании.

39. Применение соединения по любому из пп.1-29 для получения лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-29 для лечения гиперпролиферативного заболевания.

41. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из  
 4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 (R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 (S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-она;

9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-она;  
 (S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-она;  
 (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-она;  
 4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 (R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин или  
 (S)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин,  
 или фармацевтическая соль указанного соединения.

42. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность ERK протеинкиназы, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1, отличающаяся тем, что указанное соединение выбрано из

4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 (R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 (S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;  
 3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-она;  
 9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-она;  
 (S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-она;  
 (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-8,9-дигидро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-она;  
 4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин;

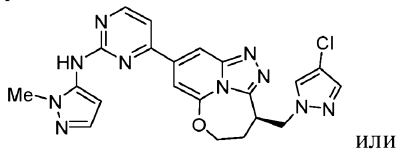
(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин или

(S)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин,

или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

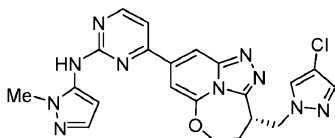
43. Соединение по п. 1, которое представляет собой:

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин



или

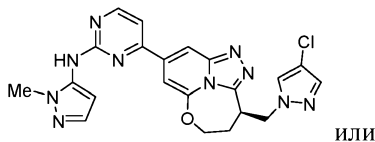
(S)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин



или его фармацевтически приемлемая соль.

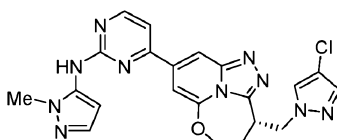
44. Фармацевтическая композиция по п.31, содержащая:

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин



или

(S)-4-(9-((4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8,9-дигидро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин



или их фармацевтически приемлемую соль и

по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2