РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 420 530** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 495/16 (2006.01)
C07D 495/22 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009114731/04, 14.09.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.09.2007

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
19.09.2006 JP 2006-253465

(43) Дата публикации заявки: **27.10.2010** Бюл. № 30

(45) Опубликовано: **10.06.2011** Бюл. № **16**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2005028434 A2, 31.03.2005. HE H. et al, J.Med.Chem, vol.49, 2006, p.p.381-390. KAMAL A; et al, Trends in Molecular Medicine, vol.10, no.6, 2004, p.p.283-290. WO 2005021568 A2, 10.03.2005. WO 9843991 A1, 08.10.1998. RU 97121851 A, 27.10.1999.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **20.04.2009**

(86) Заявка PCT:
JP 2007/067933 (14.09.2007)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2008/035629 (27.03.2008)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):
ОХСУКИ Сатору (JP),
ТЕНГЕЙДЗИ Ацуси (JP),
ИКЕДА Масахиро (JP),
СИБАТА Йосихиро (JP),
НАГАТА Тикахиро (JP),
СИМАДА Такаси (JP)

(73) Патентообладатель(и):
ДАЙИТИ САНКИО КОМПАНИ, ЛИМИТЕД (JP)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНА

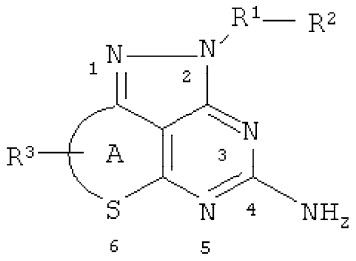
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, представленному формулой (1), к его соли или гидрату, где в формуле (1) R^1 представляет собой метиленовую группу, R^2 представляет собой фенильную группу, которая может содержать заместитель(и), или гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и), цикл A представляет собой 6- или 7-членный цикл (где составляющие цикл атомы цикла A, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода), и R^3 представляет собой атом водорода, или 1-3 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A, где возможные заместители указаны в п.1 формулы изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, обладающей противоопухолевой активностью, на основе соединения, представленного

RU 2420530 C2

RU 2420530 C2

формулой (1). Технический результат - получены новые соединения и фармацевтическая композиция на их основе, которые могут найти применение в медицине для лечения рака. 6 н. и 11 з.п. ф-лы, 2 табл.



(1)

RU 2420530 C2

RU 2420530 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 420 530** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 495/16 (2006.01)
C07D 495/22 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009114731/04, 14.09.2007**

(24) Effective date for property rights:
14.09.2007

Priority:
(30) Priority:
19.09.2006 JP 2006-253465

(43) Application published: **27.10.2010** Bull. 30

(45) Date of publication: **10.06.2011 Bull. 16**

(85) Commencement of national phase: **20.04.2009**

(86) PCT application:
JP 2007/067933 (14.09.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/035629 (27.03.2008)

Mail address:
129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):
OKhSUKI Satoru (JP),
TENGEJDZI Atsusi (JP),
IKEDA Masakhiro (JP),
SIBATA Josikhiro (JP),
NAGATA Tikakhiro (JP),
SIMADA Takasi (JP)

(73) Proprietor(s):
DAJITI SANKIO KOMPANI, LIMITED (JP)

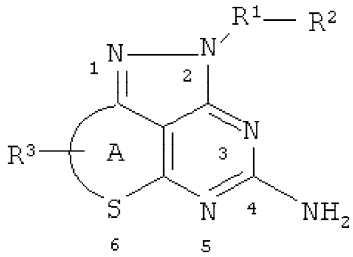
RU 2420530 C2

(54) PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to a compound presented by formula (1), to its salt or hydrate where in formula



(1)

R[1] represents a methylene group, R[2] represents a phenyl group which can contain a substitute(s), or a heterocyclic group which can contain a substitute(s), the cycle A represents a 6- or 7-members cycle (where cycle-making atoms of the cycle A different from a sulfur atom in position 6 are carbon atoms), and R[3] represents a hydrogen atom, or 1-3 equal or different substitutes used to substitute the cycle A where the possible substitutes are specified in clause 1 of the patent claim. Also, the invention refers to a pharmaceutical composition exhibiting an

anticancer activity, on the basis of the compound presented by formula (1).

EFFECT: there are produced new compounds and pharmaceutical composition on their basis which can find application in medicine for cancer treatment.

RU 2420530 C2

RU 2420530 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к трициклическому соединению, являющемуся производным пиразолопиримидина, которое ингибирует эффект белка 90 теплового шока (HSP90).

Уровень техники

HSP90 является основным внутриклеточным шаперонным белком. Шаперонные белки - это белки, которые связываются с различными белками, чтобы способствовать укладке связанных белков. Группу белков, укладка которых требует участия HSP90, обычно называют белками-клиентами HSP90.

Предполагается, что HSP90, а также белки со сложной структурой, такие как кошапероны, белки-партнеры и иммунофилины, вовлекаются в механизм укладки белков-клиентов белком HSP90, и что совместное действие указанных белков способствует укладке белков-клиентов HSP90 (непатентный документ 1), однако детали указанного механизма все еще недостаточно ясны. Предполагается, что белки-клиенты HSP90 образуют комплекс с HSP90, кошаперонами и тому подобным и затем конформационно изменяются, превращаясь в зрелые белки, и что указанные белки убиквитинируются и разрушаются протеасомами, когда они не уложены нормально белком HSP90 и тому подобным (непатентные документы 1-4).

В последние годы ингибиторы HSP90 уже рассматривались в качестве кандидатов на роль лекарственных средств против различных заболеваний (например, рака, нейродегенеративных заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, аутоиммунных заболеваний и заболеваний, связанных с апоптотическим повреждением клеток (непатентный документ 2).

В частности, поскольку многие связанные с раком белки, включая молекулярные мишени для противораковых средств, являются белками-клиентами HSP90, то ингибиторы HSP90 рассматривались в качестве кандидатов на роль противораковых средств. Например, белки со сложной структурой, участвующие в появлении и развитии рака, такие как Her2, Raf, Akt и теломераза, известны как белки-клиенты HSP90 (непатентный документ 1). Предполагается, что используя HSP90 в качестве шаперонного белка, указанные белки, связанные с раком, изменяются от незрелых белков до зрелых и вызывают злокачественную трансформацию клеток. HSP90 является белком, который существует не только в раковых клетках, но и в нормальных клетках, причем, как сообщается, сродство с белком-клиентом и АТФазная активность, необходимая для его шаперонной активности, являются более высокими в раковых клетках, чем в нормальных клетках (непатентные документы 1-3). Поэтому, как предполагается, ингибиторы HSP90 способны инактивировать связанные с раком белки со сложной структурой, причем в специфической к раковым клеткам манере, и считались кандидатами на роль противораковых лекарственных средств, обладающих высокой активностью и широким спектром противоопухолевого действия.

В качестве ингибиторов HSP90 известны гелданамицин, гербимицин, 17-аллиламиногелданамицин (17-AAG) и тому подобное (непатентные документы 1-4). Указанные соединения связываются с «карманом» для связывания с АТФ на N-конце HSP90 и ингибируют связывание HSP90 с АТФ, чтобы ингибировать функцию HSP90 как шаперонного белка. Кроме указанных выше соединений сообщается и о других соединениях, ингибирующих HSP90 (патентный документ 1, непатентный документ 5 и непатентный документ 6).

Патентный документ 1 WO 2005/28434.

Непатентный документ 1 Medicinal Research Reviews (2006) vol. 26, No. 3, 310-338.
Непатентный документ 2 TRENDS in Molecular Medicine (2004) vol. 10, No. 6, 283-290.
Непатентный документ 3 British Journal of Pharmacology (2005) 146, 769-780.
Непатентный документ 4 TRENDS in Biochemical Sciences (2006) Mar, 31(3), 164-172.
Непатентный документ 5 Journal of Medicinal Chemistry (2005) vol. 48, No. 13, 4212-4215.
Непатентный документ 6 Journal of Medicinal Chemistry (2006) vol. 49, No. 1, 381-390.

Раскрытие сущности изобретения

Задачи, решаемые изобретением

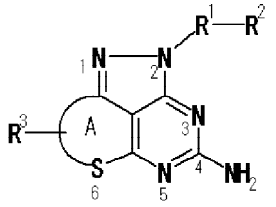
Хотя предполагалось, как описано выше, использовать ингибиторы HSP90, в частности, в качестве противораковых средств, но эффективное соединение так и не было получено. Поэтому существует потребность в разработке нового соединения, ингибирующего эффект HSP90, в частности нового соединения, ингибирующего функцию HSP90 как шаперонного белка и обладающего противоопухолевой активностью.

Средства для решения указанных задач

В результате обширных исследований, проведенных для решения указанных выше задач, авторы данного изобретения нашли трициклическое соединение, являющееся производным пиразолопиримидина, которое представлено формулой (1), в качестве нового соединения, ингибирующего АТФазную активность HSP90 и обладающего противоопухолевой активностью. Данная находка и привела к созданию настоящего изобретения.

В частности, в соответствии с настоящим изобретением предлагаются:

[1] соединение, представленное формулой (1), соль соединения или гидрат соединения или соли:



(1)

где в формуле (1)

R^1 представляет собой метиленовую группу, этиленовую группу или пропениленовую группу, которая может быть замещенной 1 или 2 алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода,

R^2 представляет собой арильную группу, которая может содержать заместитель(и), или гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и),

цикл А представляет собой 5-8-членный цикл (где составляющие цикл атомы цикла А, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода), и

R^3 представляет собой атом водорода или 1-4 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл А,

где

каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксигруппы, алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и),

алкоксикарбонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алканоилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), алкилсульфонилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), цианогруппы, арильной группы, которая может содержать заместитель(и), гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), оксогруппы и $=NOR^{31}$ (где R^{31} представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)), и

когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и);

[2] соединение по п.[1], соль соединения или гидрат соединения или соли, где R^1 в формуле (1) представляет собой метиленовую группу, которая может быть замещенной 1 или 2 алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

[3] соединение по п.[1] или [2], соль соединения или гидрат соединения или соли, где R^2 в формуле (1) представляет собой гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и);

[4] соединение по любому из п.п.[1]-[3], соль соединения или гидрат соединения или соли, где R^2 в формуле (1) представляет собой пиридильную группу, которая может содержать заместитель(и);

[5] соединение по любому из п.п.[1]-[4], соль соединения или гидрат соединения или соли, где цикл A в формуле (1) представляет собой 6- или 7-членный цикл (где составляющие цикл атомы цикла A, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода);

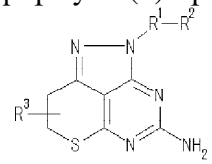
[6] соединение по любому из п.п.[1]-[5], соль соединения или гидрат соединения или соли, где R^3 в формуле (1) представляет собой атом водорода или 1-4 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A,

где

каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из гидроксигруппы, карбоксигруппы, алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), алкилсульфонилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), цианогруппы, гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), и оксогруппы, и

когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и);

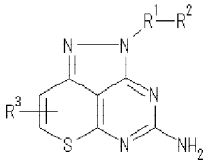
[7] соединение по п.[1], соль соединения или гидрат соединения или соли, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1a):



(1a)

где в формуле (1a) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в [1], соответственно;

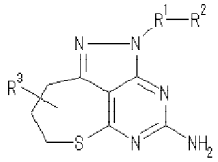
[8] соединение по п.[1], соль соединения или гидрат соединения или соли, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1b):



(1b),

где в формуле (1b) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в [1], соответственно;

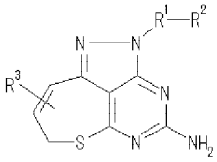
[9] соединение по п.[1], соль соединения или гидрат соединения или соли, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1c):



(1c),

где в формуле (1c) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в [1], соответственно;

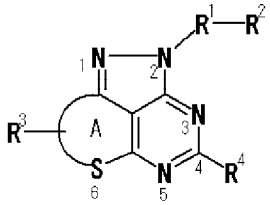
[10] соединение по п.[1], соль соединения или гидрат соединения или соли, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1d):



(1d),

где в формуле (1d) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в [1], соответственно;

[11] соединение, представленное формулой (2), соль соединения или гидрат соединения или соли:



(2),

где в формуле (2)

R^1 представляет собой метиленовую группу, этиленовую группу или пропениленовую группу, которая может быть замещенной 1 или 2 алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода,

R^2 представляет собой арильную группу, которая может содержать заместитель(и), или гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и),

цикл A представляет собой 5-8-членный цикл (где составляющие цикл атомы

цикла A, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода),

R^3 представляет собой атом водорода или 1-4 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A,

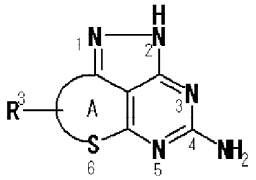
где

каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксигруппы, алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксикарбонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алканоилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), алкилсульфонилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), цианогруппы, арильной группы, которая может содержать заместитель(и), гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), оксогруппы и $=NOR^{31}$ (где R^{31} представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)), и

когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и), и

R^4 представляет собой аминогруппу, содержащую защитную группу;

[12] соединение, представленное формулой (3), соль соединения или гидрат соединения или соли:



(3)

где в формуле (3)

цикл A представляет собой 5-8-членный цикл (где составляющие цикл атомы цикла A, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода), и

R^3 представляет собой атом водорода или 1-4 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A,

где

каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксигруппы, алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксикарбонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может

содержать заместитель(и), алканоилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), алкилсульфонилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), цианогруппы, арильной группы, которая может содержать заместитель(и), гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), оксогруппы и $=NOR^{31}$ (где R^{31} представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)), и когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и);

[13] ингибитор HSP90, содержащий соединение по любому из п.п.[1]-[10], соль соединения или гидрат соединения или соли;

[14] ингибитор АТФазной активности HSP90, содержащий соединение по любому из п.п.[1]-[10], соль соединения или гидрат соединения или соли;

[15] ингибитор связывания HSP90 с АТФ, содержащий соединение по любому из п.п.[1]-[10], соль соединения или гидрат соединения или соли;

[16] лекарственное средство, содержащее соединение по любому из п.п.[1]-[10], соль соединения или гидрат соединения или соли в качестве активного компонента;

[17] противораковое средство, содержащее соединение по любому из п.п.[1]-[10], соль соединения или гидрат соединения или соли в качестве активного компонента;

[18] фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.[1]-[10], соль соединения или гидрат соединения или соли и фармацевтически приемлемый носитель;

[19] способ лечения рака, содержащий введение соединения по любому из п.п.[1]-[10], соли соединения или гидрата соединения или соли; и

[20] применение соединения по любому из п.п.[1]-[12], соли соединения или гидрата соединения или соли для изготовления лекарственного средства.

Преимущества изобретения

В соответствии с настоящим изобретением предлагаются новое соединение, ингибирующее эффект HSP90, лекарственное средство для лечения заболевания, вызванного эффектом HSP90, содержащее указанное соединение, способ лечения заболевания, вызванного эффектом HSP90, с использованием указанного соединения. В частности, в соответствии с настоящим изобретением предлагаются новое соединение, ингибирующее функцию HSP90 как шаперонного белка и обладающее противоопухолевой активностью, противораковое средство, содержащее указанное соединение, и способ лечения рака с использованием указанного соединения.

Наилучший способ осуществления изобретения

В настоящем изобретении термин "белок 90 теплового шока" или "HSP90" относится к любому или всем белкам семейства HSP90, если не указано иное. Семейство HSP90 включает, например, HSP90α, HSP90β, 94 кДа регулируемый глюкозой белок (GRP94) и Hsp75/ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли белок 1 (TRAP1).

В настоящем изобретении "ингибитор HSP90" относится к соединению или композиции, которое(ая) частично или полностью ингибирует эффект HSP90.

Примеры ингибитора HSP90 включают соединение или композицию, которое(ая) частично или полностью ингибирует экспрессию HSP90, и соединение или композицию, которое(ая) частично или полностью ингибирует функцию HSP90 как шаперонного белка.

В данном описании термин "функция HSP90 как шаперонного белка" относится, например, к функции HSP90, способствующей укладке белка-клиента с превращением белка-клиента в его функциональную форму, или к функции HSP90, стабилизирующей белок-клиент.

Таким образом, конкретные примеры ингибитора HSP90 включают соединение, ингибирующее экспрессию HSP90, соединение, ингибирующее связывание HSP90 с белком-клиентом, соединение, ингибирующее связывание HSP90 с кошаперонами или иммунофилинами, соединение, ингибирующее связывание HSP90 с АТФ, соединение, ингибирующее АТФазную активность HSP90, и соединение, ингибирующее конформационное изменение HSP90. Ингибитор HSP90 может быть использован в качестве лекарственного средства для лечения заболевания, вызванного эффектом HSP90.

В настоящем изобретении примеры "заболевания, вызванного эффектом HSP90" включают рак, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, аутоиммунные заболевания и заболевания, связанные с апоптотическим повреждением клеток.

Далее описан каждый заместитель в формулах (1)-(3) в соответствии с настоящим изобретением.

Сначала описывается R^1.

R^1 представляет собой метиленовую группу, этиленовую группу или пропениленовую группу, которая может быть замещенной 1 или 2 алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода.

"Метиленовая группа, этиленовая группа или пропениленовая группа, которая может быть замещенной 1 или 2 алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода" относится к метиленовой группе, этиленовой группе или пропениленовой группе, которая может быть замещенной 1 или 2 неразветвленными, разветвленными или циклическими алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода. Примеры алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу и циклогексилэтильную группу.

Далее описывается R^2.

R^2 представляет собой арильную группу, которая может содержать заместитель(и), или гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и).

Арильная группа в "арильной группе, которая может содержать заместитель(и)" относится к группе, производной от моноциклического или полициклического ароматического углеводородного соединения. Арильная группа может быть присоединена в любом положении. Примеры арильной группы включают фенильную группу, нафтильную группу и флуоренильную группу. Указанные арильные группы могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), и c), d), f)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей.

В данном описании алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, в

"алкильной группе, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" относится к неразветвленной, разветвленной или циклической алкильной группе, содержащей 1-8 атомов углерода. Примеры алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу и циклогексилэтильную группу. Указанные алкильные группы, содержащие 1-8 атомов углерода, могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из c)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей. Алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, может быть замещенной указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы она могла быть замещенной.

Гетероциклическая группа в "гетероциклической группе, которая может содержать заместитель(и)" относится к группе, производной от насыщенного или ненасыщенного моноциклического или конденсированного гетероциклического соединения, содержащего один или несколько атомов кислорода, азота или серы в качестве атомов, составляющих циклическую структуру. Гетероциклическая группа может быть присоединена в любом положении. Примеры насыщенной гетероциклической группы включают группу, производную от азетидина, пирролидина, имидазолидина, триазолидина, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, оксазолидина, тиазолидина, пиперидина, пиперазина, тетрагидропирана, диоксана, тетрагидротиопирана, морфолина, тиоморфолина, гомоморфолина или гомопиперазина. Примеры ненасыщенной гетероциклической группы включают группу, производную от пиррола, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, тиофена, фурана, тиазола, оксазола, изотиазола, изоксазола, пиридина, дигидропиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, хинолина, изохинолина, индола, 1,3-диоксаиндана, бензотиазола, бензодиоксола, бензодиоксана или тиазолопиридина. Указанные гетероциклические группы могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), и c), d), f)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей. В данном описании "алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" - такая, как определено выше.

Далее описывается R^3.

R^3 представляет собой атом водорода или 1-4 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A (где каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из атома галогена, гидроксигруппы, карбоксигруппы, алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксикарбонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алканоилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), алкилсульфонилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может

содержать заместитель(и), аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), цианогруппы, арильной группы, которая может содержать заместитель(и), гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), оксогруппы и =NOR^{31} (где R^{31} представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)), и когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и)).

Когда R^3 представляет собой 2-4 одинаковых или разных заместителя, цикл A может быть замещенным указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы он мог быть замещенным.

"Алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" - такая, как определено выше для R^2.

Алкенильная группа, содержащая 2-8 атомов углерода, в "алкенильной группе, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" относится к неразветвленной, разветвленной или циклической алкенильной группе, содержащей 2-8 атомов углерода. Примеры алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, включают винильную группу, аллильную группу, 1-пропенильную группу, 3-метил-2-пентенильную группу, 1-бутенильную группу, циклопентенильную группу и циклогексенилэтильную группу. Указанные алкенильные группы, содержащие 2-8 атомов углерода, могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из c)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей. Алкенильная группа, содержащая 2-8 атомов углерода, может быть замещенной указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы она могла быть замещенной.

Алкинильная группа, содержащая 2-8 атомов углерода, в "алкинильной группе, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" относится к неразветвленной или разветвленной алкинильной группе, содержащей 2-8 атомов углерода. Примеры алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, включают этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, 1-бутинильную группу, 3-бутинильную группу и 4-пентинильную группу. Указанные алкинильные группы, содержащие 2-8 атомов углерода, могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из c)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей. Алкинильная группа, содержащая 2-8 атомов углерода, может быть замещенной указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы она могла быть замещенной.

Алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода, в "алкоксигруппе, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" относится к алкоксигруппе, содержащей в своей структуре такую, как описана выше, алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода. Примеры алкоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропилоксигруппу, изопропилоксигруппу, изобутилоксигруппу, циклопропилметилоксигруппу и циклопентилметилоксигруппу. Указанные алкоксигруппы, содержащие 1-8 атомов углерода, могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из c)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей.

Алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода, может быть замещенной указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы она могла быть замещенной.

Алкоксикарбонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, в "алкоксикарбонильной группе, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" относится к алкоксикарбонильной группе, содержащей в своей структуре такую, как описана выше, алкоксигруппу, содержащую 1-8 атомов углерода. Примеры алкоксикарбонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, н-пропилоксикарбонильную группу, изопропилоксикарбонильную группу, изобутилоксикарбонильную группу, циклопропилметилоксикарбонильную группу и циклопентилметилоксикарбонильную группу. Указанные алкоксикарбонильные группы, содержащие 1-8 атомов углерода, могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из c)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей. Алкоксикарбонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, может быть замещенной указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы она могла быть замещенной.

Алканоилоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода, в "алканоилоксигруппе, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" относится к алканоилоксигруппе, содержащей в своей структуре алканоильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода. "Алканоильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода", относится к неразветвленной, разветвленной или циклической алканоильной группе, содержащей 1-8 атомов углерода. Примеры группы включают формильную группу, ацетильную группу, н-пропионильную группу, н-бутирильную группу, изобутирильную группу, циклопропанкарбонильную группу и циклогексанкарбонильную группу. Соответственно, примеры алканоилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают формилоксигруппу, ацетилоксигруппу, н-пропионилоксигруппу, н-бутирилоксигруппу, изобутирилоксигруппу, циклопропанкарбонилоксигруппу и циклогексанкарбонилоксигруппу. Указанные алканоилоксигруппы, содержащие 1-8 атомов углерода, могут быть замещенными одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из c)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей. Алканоилоксигруппа может быть замещенной указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы она могла быть замещенной.

"Карбамоильная группа, которая может содержать заместитель(и)" относится к карбамоильной группе, содержащей заместитель(и), или 4-7-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической карбонильной группе, которая может содержать заместитель(и), в дополнение к карбамоильной группе.

В данном описании карбамоильная группа, содержащая заместитель(и), относится к карбамоильной группе, замещенной одним или одинаковыми или разными двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из определенной выше алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше для R^2 арильной группы, которая может содержать заместитель(и), и определенной выше для R^2 гетероциклической группы, которая

может содержать заместитель(и).

Примеры 4-7-членной насыщенной азотсодержащей гетероциклической карбонильной группы включают азетидинкарбонильную группу, пирролидинкарбонильную группу, морфолинкарбонильную группу и пиперазинкарбонильную группу. 4-7-Членная насыщенная азотсодержащая гетероциклическая карбонильная группа может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями или атомами, выбранными из определенной выше алкильной группы, которая может содержать заместитель(и), и c)-j) и l)-q) в описанной далее Группе заместителей. Насыщенная азотсодержащая гетероциклическая карбонильная группа может быть замещенной указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы она могла быть замещенной. Когда насыщенная азотсодержащая гетероциклическая карбонильная группа содержит в качестве атома, являющегося составной частью цикла, атом азота, отличный от атома азота, присоединенного к карбонильной группе, как в пиперидинкарбонильной группе или тому подобном, атом азота, отличный от атома азота, присоединенного к карбонильной группе, может быть замещен заместителем, выбранным из a), b), j), k), n), p) и q) в описанной далее Группе заместителей.

"Карбамоилоксигруппа, которая может содержать заместитель(и)" относится к карбамоилоксигруппе, содержащей в своей структуре определенную выше карбамоильную группу, которая может содержать заместитель(и). Примеры карбамоилоксигруппы включают карбамоилоксигруппу, метилкарбамоилоксигруппу, этилкарбамоилоксигруппу, циклопропилметилкарбамоилоксигруппу, N,N-диметилкарбамоилоксигруппу, N-этил-N-метилкарбамоилоксигруппу, пирролидинкарбоксигруппу, морфолинкарбоксигруппу и 4-метилпиперазинкарбоксигруппу.

"Алкилсульфонилоксигруппа, которая может содержать заместитель(и)" относится к алкилсульфонилоксигруппе, содержащей в своей структуре определенную выше алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и). Примеры алкилсульфонилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), включают метансульфонилоксигруппу, которая может содержать заместитель(и), этансульфонилоксигруппу, которая может содержать заместитель(и), изопропилсульфонилоксигруппу, которая может содержать заместитель(и), циклопропансульфонилоксигруппу, которая может содержать заместитель(и), циклопентансульфонилоксигруппу, которая может содержать заместитель(и), и циклопентилметансульфонилоксигруппу, которая может содержать заместитель(и).

"Аминогруппа, которая может содержать заместитель(и)" относится к аминогруппе, замещенной одним или одинаковыми или разными двумя заместителями, в дополнение к аминогруппе. Заместитель для аминогруппы выбран из группы, состоящей из определенной выше алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше алкоксикарбонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), определенной выше карбамоильной группы, которая

может содержать заместитель(и), определенной выше для R^2 арильной группы, которая может содержать заместитель(и), определенной выше для R^2 гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), арилкарбонильной группы, которая может содержать заместитель(и), гетероциклической карбонильной группы, которая может содержать заместитель(и), алкилсульфонильной группы содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), арилсульфонильной группы, которая может содержать заместитель(и), и гетероциклической сульфонильной группы, которая может содержать заместитель(и).

В данном описании "арилкарбонильная группа, которая может содержать заместитель(и)" относится к арилкарбонильной группе, содержащей в своей структуре определенную выше для R^2 арильную группу, которая может содержать заместитель(и). Примеры арилкарбонильной группы, которая может содержать заместитель(и), включают фенилкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и), нафтилкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и), и флуоренилкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и).

"Гетероциклическая карбонильная группа, которая может содержать заместитель(и)" относится к гетероциклической карбонильной группе, содержащей в своей структуре определенную выше для R^2 гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и). Примеры гетероциклической карбонильной группы, которая может содержать заместитель(и), включают фуроильную группу, которая может содержать заместитель(и), тетрагидрофуроильную группу, которая может содержать заместитель(и), тетрагидропиранкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и), пирролидинкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и), пипеколиноильную группу, которая может содержать заместитель(и), морфолинкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и), пиперазинкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и), пиколиноильную группу, которая может содержать заместитель(и), никотиноильную группу, которая может содержать заместитель(и), имидазолкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и), и тиазолкарбонильную группу, которая может содержать заместитель(и).

"Алкилсульфонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" относится к алкилсульфонильной группе, содержащей в своей структуре определенную выше алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и). Примеры алкилсульфонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), включают метансульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), этансульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), изопропилсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), циклопропансульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), циклопентансульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), и циклопентилметансульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и).

"Арилсульфонильная группа, которая может содержать заместитель(и)" относится к арилсульфонильной группе, содержащей в своей структуре определенную выше для R^2 арильную группу, которая может содержать заместитель(и). Примеры арилсульфонильной группы, которая может содержать заместитель(и), включают фенилсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и),

нафтилсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), и флуоренилсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и).

"Гетероциклическая сульфонильная группа, которая может содержать заместитель(и)" относится к гетероциклической сульфонильной группе, содержащей в своей структуре определенную выше для R^2 гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и). Примеры гетероциклической сульфонильной группы, которая может содержать заместитель(и), включают тетрагидропирансульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), тиофенсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), фурансульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), изоксазолсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), тиазолсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), имидазолсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), пиразолсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и), и пиридинсульфонильную группу, которая может содержать заместитель(и).

"Арильная группа, которая может содержать заместитель(и)" - такая, как определено выше для R^2.

"Гетероциклическая группа, которая может содержать заместитель(и)" - такая, как определено выше для R^2.

Выражение "когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и)" относится к тому факту, что 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и), присоединен к циклу A в формуле (1) способом конденсации или образования спиросоединения. 3-8-Членный цикл может быть насыщенным или ненасыщенным циклом и может содержать атом азота, атом кислорода или атом серы в качестве циклосоставляющего атома, отличного от атома углерода. 3-8-Членный цикл может быть замещенным одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из a)-q) в указанной выше Группе заместителей. 3-8-Членный цикл может быть замещен указанными заместителями у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода, лишь бы он мог быть замещенным.

"Алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и)" в R^{31} - такая, как определено выше для R^3.

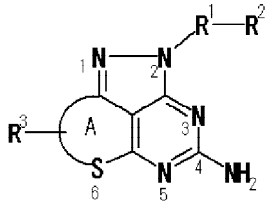
Далее описывается R^4.

R^4 представляет собой аминогруппу, содержащую защитную группу.

Защитную группу в "аминогруппе, содержащей защитную группу" особо не ограничивают, лишь бы она была защитной группой, используемой в реакциях общей органической химии. Примеры аминогруппы, содержащей защитную группу, включают алканоиламиногруппу, содержащую 1-6 атомов углерода, трет-бутоксикарбониламиногруппу, ди(трет-бутоксикарбонил)аминогруппу, бензилоксикарбониламиногруппу, ди(бензилоксикарбонил)аминогруппу, п-метоксибензиламиногруппу, ди(п-метоксибензил)аминогруппу, 2,4-диметоксибензиламиногруппу, ди(2,4-диметоксибензил)аминогруппу и N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2,4-диметоксибензил)аминогруппу.

Далее описывается цикл A.

Цикл A представляет собой 5-8-членный цикл. Цикл A является, как представлено формулой (1):



(1)

5-8-членной гетероциклической группой, содержащей в качестве циклосоставляющего атома один атом серы в положении 6 соединения формулы (1). Составляющие цикл атомы цикла A, отличные от атома серы, являются атомами углерода. Цикл A может содержать двойную связь.

Группа заместителей:

a) алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода" относится к неразветвленной, разветвленной или циклической алкильной группе, содержащей 1-8 атомов углерода. Примеры алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу и циклогексилэтильную группу.)

b) галогенированная алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Галогенированная алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода" относится к алкильной группе, определенной выше в a), которая является замещенной одним или одинаковыми или разными 2-4 атомами галогена. Группа может быть замещенной у одного и того же атома углерода или у разных атомов углерода атомами галогена.)

c) атом галогена;

d) гидроксигруппа;

e) оксогруппа;

f) цианогруппа;

g) карбоксигрупп;

h) алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода" относится к алкоксигруппе, содержащей в своей структуре определенную выше в a) алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода.)

i) галогенированная алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Галогенированная алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода" относится к алкоксигруппе, содержащей в своей структуре определенную выше в b) галогенированную алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода.)

j) алкоксикарбонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Алкоксикарбонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода" относится к алкоксикарбонильной группе, содержащей в своей структуре определенную выше в h) алкоксигруппу, содержащую 1-8 атомов углерода.)

k) алканоильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Алканоильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода" относится к неразветвленной, разветвленной или циклической алканоильной группе, содержащей 1-8 атомов углерода. Примеры алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают формильную группу, ацетильную группу, н-пропионильную группу, н-бутирильную группу, изобутирильную группу,

циклопропилкарбонильную группу и циклогексилацетильную группу.)

l) алканоилоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Алканоилоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода" относится к алканоилоксигруппе, содержащей в своей структуре определенную выше в k) алканоильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода. Примеры алканоилоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, включают формилоксигруппу, ацетилоксигруппу, н-пропионилоксигруппу, н-бутирилоксигруппу, изобутирилоксигруппу, циклопропилкарбонилоксигруппу и циклогексилацетилоксигруппу.)

m) аминогруппа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

("Аминогруппа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода", относится к незамещенной аминогруппе или аминогруппе, замещенной 1 или 2 определенными выше в a) алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода.)

n) карбамоильная группа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

("Карбамоильная группа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода", относится к незамещенной карбамоильной группе или карбамоильной группе, замещенной 1 или 2 определенными выше в a) алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода.)

o) алканоиламиногруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

("Алканоиламиногруппа, содержащая 1-8 атомов углерода", относится к алканоиламиногруппе, содержащей в своей структуре определенную выше в k) алканоильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода.)

p) фенильная группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или Группы заместителей, состоящей из a)-d) и f)-o);

q) насыщенная или ненасыщенная 4-7-членная моноциклическая гетероциклическая группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из представленной выше Группы заместителей, состоящей из a)-d) и f)-o).

Примеры насыщенной 4-7-членной моноциклической гетероциклической группы включают группу, являющуюся производной азетидина, пирролидина, имидазолидина, триазолидина, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, оксазолидина, тиазолидина, пиперидина, пиперазина, тетрагидропирана, диоксана, тетрагидротиопирана, морфолина, тиоморфолина, гомоморфолина или гомопиперазина. Примеры ненасыщенной 4-7-членной моноциклической гетероциклической группы включают группу, производную от пиррола, пиразола, имидазола, триазола, тетразола, тиофена, фурана, тиазола, оксазола, изотиазола, изоксазола, пиридина, дигидропиридина, пиридазина, пиримидина, хинолина, изохинолина, индола, 1,3-диоксаиндана, бензотиазола или тиазолопиридина.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой предпочтительно метиленовую группу, которая может содержать 1 или 2 алкильные группы, содержащие 1-8 атомов углерода, и более предпочтительно незамещенную метиленовую группу.

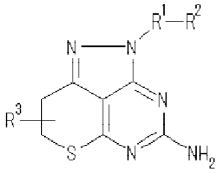
R^2 представляет собой предпочтительно гетероциклическую группу, которая может

содержать заместитель(и). Гетероциклическая группа представляет собой предпочтительно пиридильную группу, пиридазинильную группу, пиримидинильную группу, пиразинильную группу, бензотиазольную группу или тиазолопиридильную группу. Заместитель, которым может быть замещена гетероциклическая группа, представляет собой предпочтительно атом галогена, алкильную группу, галогенированную алкильную группу, алкоксигруппу или галогенированную алкоксигруппу.

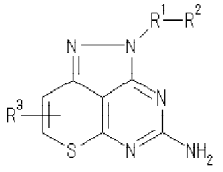
R^3 представляет собой предпочтительно атом водорода или 1-4 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A (где каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из гидроксигруппы, карбоксигруппы, алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкоксигруппы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), цианогруппы, гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), и оксогруппы, или, когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, образуют насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который может содержать заместитель(и)), и более предпочтительно атом водорода или 1-4 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A (где каждый из одинаковых или разных заместителей независимо выбран из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), и аминогруппы, которая может содержать заместитель(и)). Число каждого из одинаковых или разных заместителей составляет предпочтительно 1 или 2.

R^4 представляет собой предпочтительно ди(трет-бутоксикарбонил)аминогруппу или ди(п-метоксибензил)аминогруппу и более предпочтительно ди(трет-бутоксикарбонил)аминогруппу.

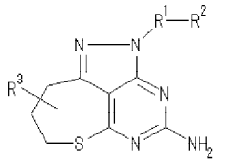
Цикл A представляет собой предпочтительно 6- или 7-членный цикл. В частности, цикл A предпочтительно представляет собой соответствующую структуру, являющуюся частью соединения, представленного любой из следующих формул (1a)-(1d):



(1a)

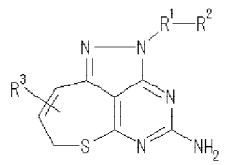


(1b)



(1c)

,



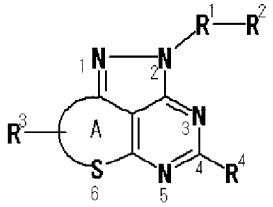
(1d)

где в формулах (1a)-(1d) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в формуле (1) соответственно.

Соединение, представленное формулой (1) по настоящему изобретению, может существовать в виде стереоизомера или оптического изомера благодаря наличию асимметрического атома углерода. Стереоизомер, оптический изомер и их смесь включены в настоящее изобретение.

Соединение, представленное формулой (1) по настоящему изобретению, является новым трициклическим соединением, являющимся производным пиразолопиримидина. Соединение, представленное формулой (1) по настоящему изобретению, ингибирует АТФазную активность HSP90 и полезно в качестве ингибитора HSP. Кроме того, соединение, представленное формулой (1) по настоящему изобретению, обладает противоопухолевой активностью по отношению к различным опухолевым клеткам и полезно в качестве противоракового средства, ингибирующего HSP90. Далее, соединение, представленное формулой (1) по настоящему изобретению, является предпочтительным потому, что оно не содержит заместителя с высокой реакционной способностью (например, атома галогена, такого как атом хлора), и, следовательно, существует лишь малая опасность снижения активности в результате химического взаимодействия с молекулами in vivo (например, взаимодействия с SH группой глутатиона in vivo).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение, представленное формулой (2):

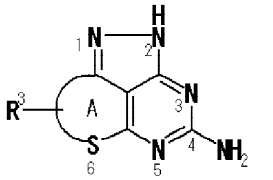


(2)

,

где в формуле (2) R^1, R^2, R^3 и цикл А - такие, как определено для R^1, R^2, R^3 и цикла А в формуле (1) соответственно, и R^4 представляет собой аминогруппу, содержащую защитную группу, является важным в качестве промежуточного продукта для получения соединения, представленного формулой (1).

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение, представленное формулой (3):



(3)

,

где в формуле (3) R^3 и цикл А - такие, как определено для R^3 и цикла А в формуле (1), соответственно, является важным в качестве промежуточного продукта

для получения соединения, представленного формулой (1).

Трициклическое производное пиразолопиримидина по настоящему изобретению может оставаться в свободной форме или может быть в форме соли или сольвата.

Соль соединения, представленного общей формулой (1) по настоящему изобретению, особо не ограничивают, лишь бы она была солью, приемлемой с медицинской точки зрения. Примеры соли включают кислотно-аддитивные соли и соли, образованные с участием карбоксигруппы. Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлориды, сульфаты, нитраты, гидробромиды, гидроиодиды и фосфаты, и соли органических кислот, такие как ацетаты, метансульфонаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, цитраты, малеаты, фумараты и лактаты. Примеры солей, образованных с участием карбоксигруппы, включают любые из неорганических или органических солей, таких как соли щелочных металлов, такие как литиевые соли, натриевые соли и калиевые соли, соли щелочноземельных металлов, такие как магниевые соли и кальциевые соли, аммониевые соли, соли триэтиламина, соли N-метилглюкамина и соли трис-(гидроксилметил)аминометана.

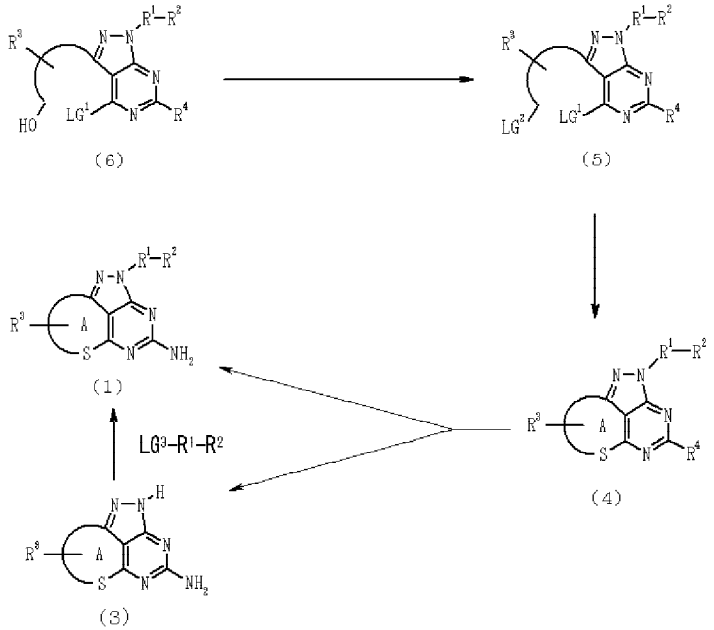
Сольваты особо не ограничивают, лишь бы они были приемлемыми с медицинской точки зрения. Конкретные примеры сольватов включают гидраты и алкоголяты.

Далее описаны типичные способы получения соединения, представленного формулой (1). В каждой реакции можно использовать подходящую защитную группу(ы) и при необходимости можно использовать превращение(я), предпочтительное(ые) в реакциях общей органической химии. Тип защитных групп и порядок превращения соответственных заместителей особо не ограничивают.

(I) Основные стадии

Соединение (1) может быть получено, например, по следующей схеме 1.

Схема 1



В каждой формуле R^1, R^2, R^3, R^4 и цикл A - такие, как определено выше, соответственно, и LG^1, LG^2 и LG^3 представляют собой уходящие группы.

Примеры уходящих групп LG^1, LG^2 и LG^3 включают атом галогена, толуолсульфонилоксигруппу, метансульфонилоксигруппу и трифторметансульфонилоксигруппу. LG^1 представляет собой предпочтительно хлор. LG^2 представляет собой предпочтительно бром, толуолсульфонилоксигруппу или

метансульфонилоксигруппу. LG^3 представляет собой предпочтительно хлор, бром или йод.

Как показано на схеме 1, соединение (5) может быть получено превращением гидроксильной группы соединения (6) в уходящую группу LG^2, такую как атом галогена, толуолсульфонилоксигруппа, метансульфонилоксигруппа или трифторметансульфонилоксигруппа, обработкой тионилхлоридом, тионилбромидом, толуолсульфонилхлоридом, метансульфонилхлоридом или трифторметансульфонилхлоридом в присутствии основания, например, на основе общих сведений из области органической химии.

Соединение (4) может быть получено осуществлением взаимодействия соединения (5) с бисульфидом натрия в N,N-диметилформамиде и затем обработкой основанием. Соединение (4) может быть также получено осуществлением взаимодействия соединения (5) с тиоацетатом калия в N,N-диметилформамиде. Примеры основания включают карбонат калия и бикарбонат калия. Предпочтительным основанием является карбонат калия. Температура реакции составляет обычно от -10°C до 70°C и предпочтительно от -10°C до 30°C.

Соединение (4) может быть превращено в соединение (3) обработкой кислотой или гидролизом с последующей обработкой в условиях реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы в аминогруппе, содержащей защитную группу (R^4), когда ее группа R^1-R^2 является защитной группой, такой как 4-метоксибензильная группа. Типичный пример условий реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы, описан ниже. Например, когда аминогруппой, замещенной защитной группой, является алканоиламиногруппа или ароиламиногруппа, группа может быть превращена в аминогруппу гидролизом с использованием водного раствора гидроксида натрия, гидроксида калия, аммиака или тому подобного. Когда аминогруппой, замещенной защитной группой, является трет-бутоксикарбониламиногруппа или ди-трет-бутоксикарбониламиногруппа, группа может быть превращена в аминогруппу обработкой кислотой, такой как хлороводородная кислота или трифторуксусная кислота.

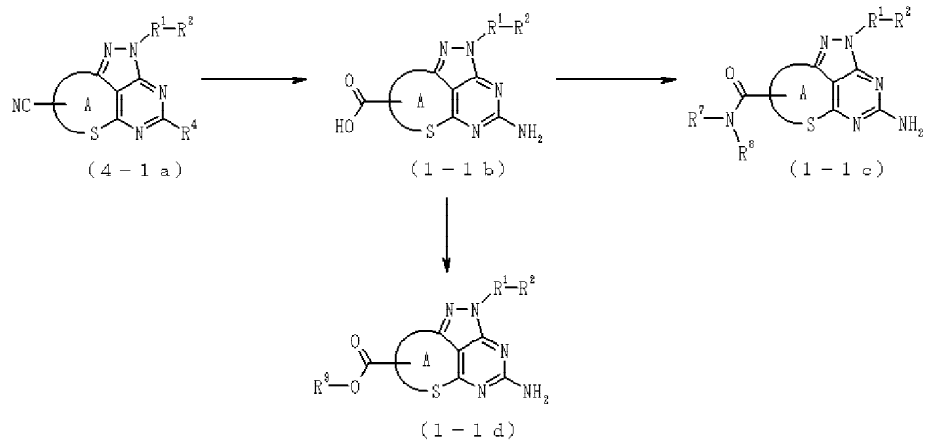
Соединение (3) может быть превращено в соединение (1) обработкой с использованием LG^3-R^1-R^2 в растворителе в присутствии основания. Примеры растворителя включают N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, тетрагидрофуран и диметилсульфоксид. Примеры основания включают гидрид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия, гидроксид калия, карбонат калия и карбонат цезия. Температура реакции составляет обычно от 0°C до 100°C. Время реакции составляет обычно 1-48 часов.

С другой стороны, когда группа -R^1-R^2 соединения (4) не является защитной группой, соединение (1) может быть получено обработкой аминогруппы, содержащей защитную группу (R^4), в описанных выше условиях реакции снятия защиты.

(II) Стадии превращения заместителя R^3 в цикле A

Заместитель R^3 в цикле A соединения (1) или (4), полученного по описанной выше схеме 1, может быть превращен в другой заместитель на основе общих сведений из области органической химии, как показано на следующей схеме 2.

Схема 2



(4-1a) (1-1b) (1-1c)

(1-1d)

В каждой формуле R^1, R^2, R^4 и цикл A - такие, как определено выше, соответственно, R^7R^8NCO представляет собой карбамоильную группу, которая может содержать заместитель(и) (где карбамоильная группа, которая может содержать заместитель(и) - такая, как определено выше для R^3), и R^9 представляет собой алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и) (где алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и) - такая, как определено выше для R^3).

Как показано на схеме 2, производное карбоновой кислоты (1-1b) может быть получено, например, гидролизом цианового производного (4-1a), где R^3 в соединении (4) представляет собой цианогруппу, в кислых условиях. В данном случае аминогруппу, содержащую защитную группу (R^4), освобождают от защиты и превращают в аминогруппу гидролизом в кислых условиях.

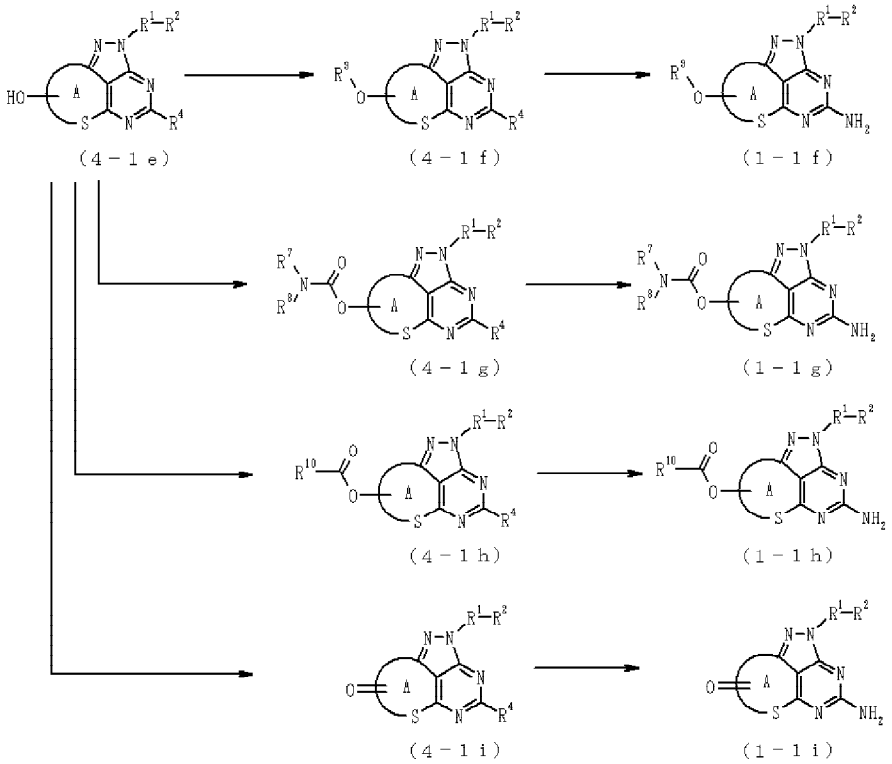
Производное карбоновой кислоты (1-1b) может быть превращено в амидное производное (1-1c) конденсацией с различными аминами. В реакции конденсации с аминами целесообразно использовать способ, обычно используемый в качестве способа синтеза пептидов. Примеры способа синтеза пептидов включают азидный способ, способ с использованием хлорангидрида кислоты, способ с использованием DCC (дициклогексилкарбодиимид), способ с использованием активированного сложного эфира, карбонилдиимидазольный способ, способ с использованием водорастворимого карбодиимида и способ с использованием диэтилцианофосфата. Указанные способы описаны в M. Bondansky, Y. S. Klausner and M. A. Ondetti, "Peptide Synthesis" (A Wiley-interscience publication, New York, 1976), G. R. Pettit, "Synthetic Peptides" (Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976), The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4th edition, vol. 22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) IV" (Maruzen Co., Ltd., 1992) или тому подобном. Примеры растворителя, используемого в реакции конденсации, включают N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, пиридин, хлороформ, метиленхлорид, тетрагидрофуран, диоксан, ацетонитрил и состоящие из них смешанные растворители. Температура реакции составляет обычно от -20°C до 50°C и предпочтительно от -10°C до 30°C. В качестве такого амина может быть использовано коммерчески доступное соединение или соединение, полученное способом, описанным в документе, или способом, описанным в примерах, или способом, подобным указанным способам.

Производное карбоновой кислоты (1-1b) может быть превращено в производное сложного эфира (1-1d) конденсацией с различными спиртами (R^9-OH) или осуществлением реакции замещения с различными алкилгалогенидами. В качестве

реакции конденсации производного карбоновой кислоты (1-1b) с различными спиртами обычно могут быть использованы реакция конденсации в присутствии кислотного катализатора, такого как хлороводородная кислота или серная кислота, реакция Мицунобу или тому подобное. В реакции замещения с различными алкилгалогенидами может быть целесообразным алкилирование карбоксильной группы с использованием подходящего основания в растворителе.

Когда R^3 в соединении (4) представляет собой гидроксильную группу, например соответствующие соединения (1-1f), (1-1g), (1-1h) или (1-1i) могут быть получены, соответственно, превращением гидроксильной группы в алкоксигруппу, карбамоилоксигруппу, алканоилоксигруппу или оксогруппу, и затем обработкой в условиях соответствующей реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы, как показано на схеме 3.

Схема 3



В каждой формуле R^1, R^2, R^4, R^9, R^7R^8NCO и цикл A - такие, как определено выше, соответственно, и R^{10} представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и) (где алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), - такая, как определено выше для R^3).

В превращении гидроксильной группы в алкоксигруппу (превращении соединения (4-1e) в соединение (4-1f)) можно выгодно использовать способ, обычно используемый в качестве способа синтеза простых эфиров. Например, производное спирта (4-1e) целесообразно обрабатывать алкилгалогенидом в растворителе в присутствии основания. Примеры растворителя включают N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и толуол. Примеры основания включают гидрид натрия, гидрид калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, пиридин, DBU и диизопропилэтиламин. Предпочтительным основанием является гидрид натрия. Температура реакции составляет обычно от -80°C до 150°C и предпочтительно от 0°C

до 100°C. Время реакции составляет обычно от 15 минут до 72 часов. Способ описан в The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4th edition, Vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) II" (Maruzen Co., Ltd., 1992) или тому подобном.

В превращении гидроксильной группы в карбамоилоксигруппу (превращении соединения (4-1e) в соединение (4-1g)) можно выгодно использовать способ, обычно используемый в качестве реакции карбамоилирования. Примеры способа включают способ обработки спиртового производного (4-1e) производным изоцианата в растворителе и способ обработки спиртового производного (4-1e) 1,1'-карбонилдиимидазолом или фосгеном в растворителе с последующим добавлением амина.

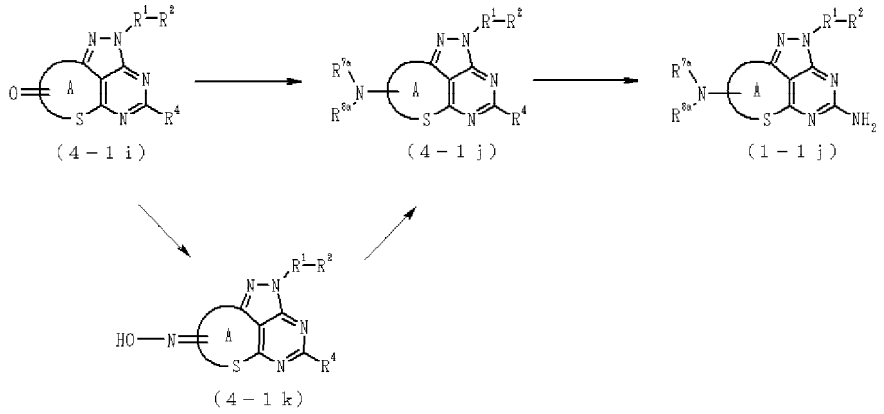
В превращении гидроксильной группы в алканоилоксигруппу (превращении соединения (4-1e) в соединение (4-1h)) можно выгодно использовать способ, обычно используемый в качестве реакции алканоилирования. Примеры способа включают азидный способ, способ с использованием хлорангидрида кислоты, способ с использованием DCC (дициклогексилкарбодиимид), способ с использованием активированного сложного эфира, карбонилдиимидазольный способ, способ с использованием водорастворимого карбодиимида и способ с использованием диэтилцианофосфата.

Примеры способа превращения гидроксильной группы в оксогруппу (превращения соединения (4-1e) в соединение (4-1i)) включают окисление по Мукайяма (Mukaiyama) и окисление по Сверну или реакцию окисления в виде его модификации с использованием DCC, трифторуксусного ангидрида, уксусного ангидрида или комплекса триоксид серы-пиридин вместо оксалилхлорида. Способ описан в The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4th edition, vol. 23, Yuki Gosei (Organic Synthesis) V" (Maruzen Co., Ltd., 1992) или тому подобном.

Соединения (4-1f), (4-1g), (4-1h) и (4-1i), полученные описанными выше способами, могут быть превращены в соединения (1-1f), (1-1g), (1-1h) и (1-1i) обработкой в условиях реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы в аминогруппе, содержащей защитную группу (R^4).

Кроме того, когда R^3 в соединении (4) представляет собой оксогруппу, производное кетона (4-1i) в качестве исходного вещества может быть превращено в производное амина (4-1j) восстановительным аминированием с использованием различных аминов, после чего производное амина (4-1j) может быть превращено в производное амина (1-1j) обработкой в условиях соответствующей реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы, как показано, например, на схеме 4.

Схема 4



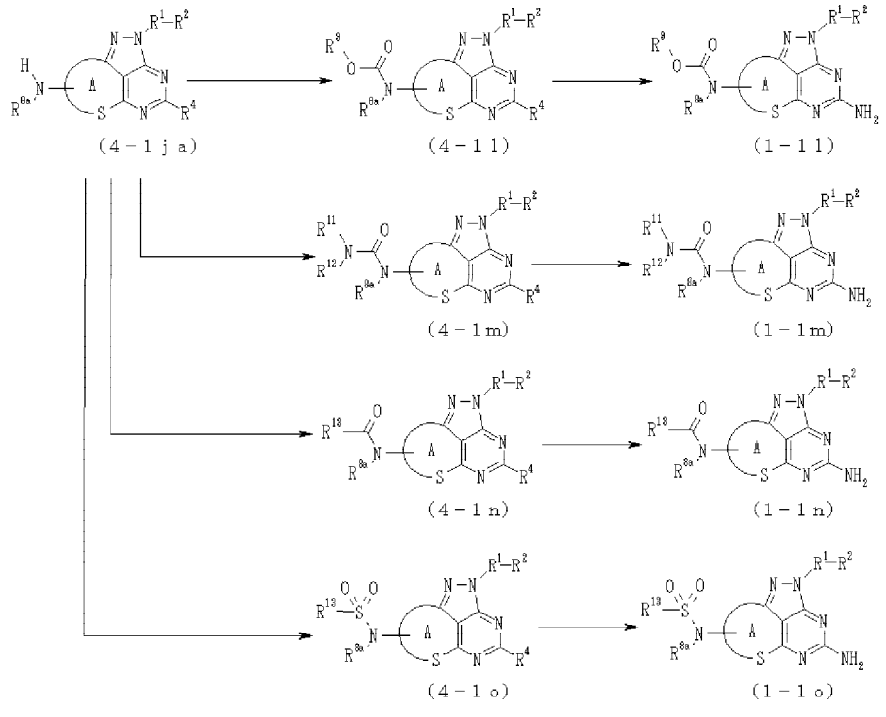
В каждой формуле R^1, R^2, R^4 и цикл A - такие, как определено выше, соответственно, и $R^{7a}R^{8a}N$ представляет собой аминогруппу, которая может содержать заместитель(и) (где аминогруппа, которая может содержать заместитель(и), - такая, как определено выше для R^3).

Примеры восстановителя, используемого в реакции восстановительного аминирования, включают борогидрид натрия, цианборогидрид натрия и триацетоксиборогидрид натрия. Такой способ описан в The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4th edition, vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) II" (Maruzen Co., Ltd., 1992) или тому подобном.

Производное амина (4-1j), где и R^{7a}, и R^{8a} представляют собой атомы водорода, может быть также получено восстановлением производного оксима (4-1k), которое может быть получено конденсацией производного кетона (4-1i) с гидроксиламином.

Кроме того, производное амина (4-1j), где R^{7a}, R^{8a} представляют собой атомы водорода или любой из R^{7a} и R^{8a} представляет собой атом водорода, может быть дополнительно модифицировано, как показано на схеме 5. Например, соответствующие соединения (1-1l), (1-1m), (1-1n) и (1-1o) могут быть получены, соответственно, в виде соединения, содержащего алкоксикарбониламиногруппу (4-1l), соединения, содержащего карбамоиламиногруппу (4-1m), соединения, содержащего алканоиламиногруппу (4-1n), или соединения, содержащего алкилсульфониламиногруппу, арилсульфониламиногруппу или гетероциклическую сульфониламиногруппу (4-1o) из производного амина (4-1ja) с последующим превращением R^4 в аминогруппу обработкой в условиях соответствующей реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы.

Схема 5



В каждой формуле R^1, R^2, R^4 и цикл A - такие, как определено выше, соответственно, R^{8a} представляет собой атом водорода, алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкенильную группу, содержащую 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильную группу, содержащую 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), арильную группу, которая может содержать заместитель(и), или гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и), R^9 представляет собой алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), каждый R^{11} и R^{12} независимо представляют собой атом водорода, алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкенильную группу, содержащую 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильную группу, содержащую 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), арильную группу, которая может содержать заместитель(и), или гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и), и R^{13} представляет собой атом водорода, алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), арильную группу, которая может содержать заместитель(и), или гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и) (где алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), в R^{8a}, R^9, R^{11}, R^{12} и R^{13} - такая, как определено выше для R^3, алкенильная группа, содержащая 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), в R^{8a}, R^{11} и R^{12} - такая, как определено выше для R^3, алкинильная группа, содержащая 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), в R^{8a}, R^{11} и R^{12} - такая, как определено выше для R^3, арильная группа, которая может содержать заместитель(и), в R^{8a}, R^{11}, R^{12} и R^{13} - такая, как определено выше для R^3, и гетероциклическая группа, которая может содержать заместитель(и), в R^{8a}, R^{11}, R^{12} и R^{13} - такая, как определено выше для R^3).

Примеры превращения аминогруппы в алкоксикарбониламиногруппу (превращения производного амина (4-1ja) в соединение, содержащее

алкоксикарбониламиногруппу (4-1l)) включают способ конденсирования производного амина (4-1jb) с производным карбоната, таким как алкоксикарбонилхлорид, в основных условиях. Такой способ описан в The Chemical Society of Japan (ed.), "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), 4th edition, vol. 20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) II" (Maruzen Co., Ltd., 1992) или тому подобном.

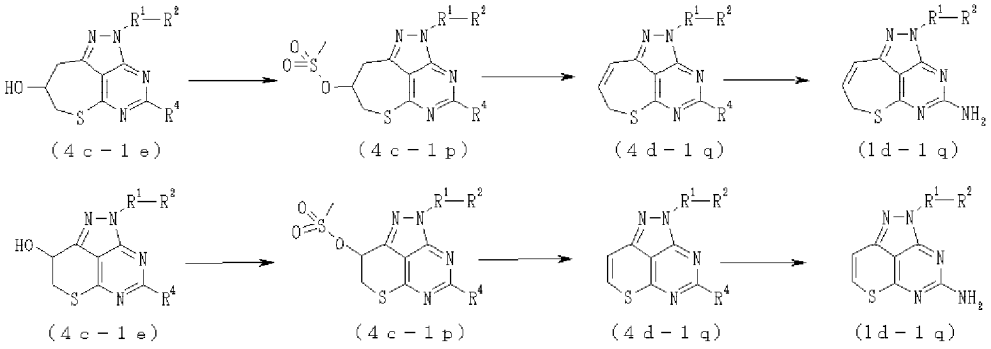
Примеры превращения аминогруппы в карбамоиламиногруппу (превращения производного амина (4-1ja) в соединение, содержащее карбамоиламиногруппу (4-1m)) включают реакцию присоединения производного амина (4-1ja) к циановой кислоте или изоцианату и способ предварительной обработки любого из производного амина (4-1ja) и введенного амина (R^{11}-NH-R^{12}) 1,1'-карбонилдиимидазолом или фосгеном в растворителе и затем добавления оставшегося другого амина.

Примеры превращения аминогруппы в амид (превращения производного амина (4-1ja) в амид (4-1n)) включают реакцию конденсации производного амина (4-1ja) с различными карбоновыми кислотами. В реакции конденсации может быть использован способ, обычно используемый в качестве описанной выше пептидной реакции.

Примеры превращения аминогруппы в алкилсульфониламиногруппу, арилсульфониламиногруппу или гетероциклическую сульфониламиногруппу (превращения производного амина (4-1ja) в соединение, содержащее алкилсульфониламиногруппу, арилсульфониламиногруппу или гетероциклическую сульфониламиногруппу (4-1o)) включают реакцию конденсации производного амина (4-1ja) с различными алкилсульфонилхлоридами, арилсульфонилхлоридами или гетероциклическими сульфонилхлоридами в основных условиях.

Кроме того, когда заместитель в цикле A соединения (4) представляет собой гидроксильную группу, соединение, содержащее двойную связь в цикле A, может быть получено, как показано на схеме 6.

Схема 6



В каждой формуле R^1, R^2 и R^4 - такие, как описано выше, соответственно.

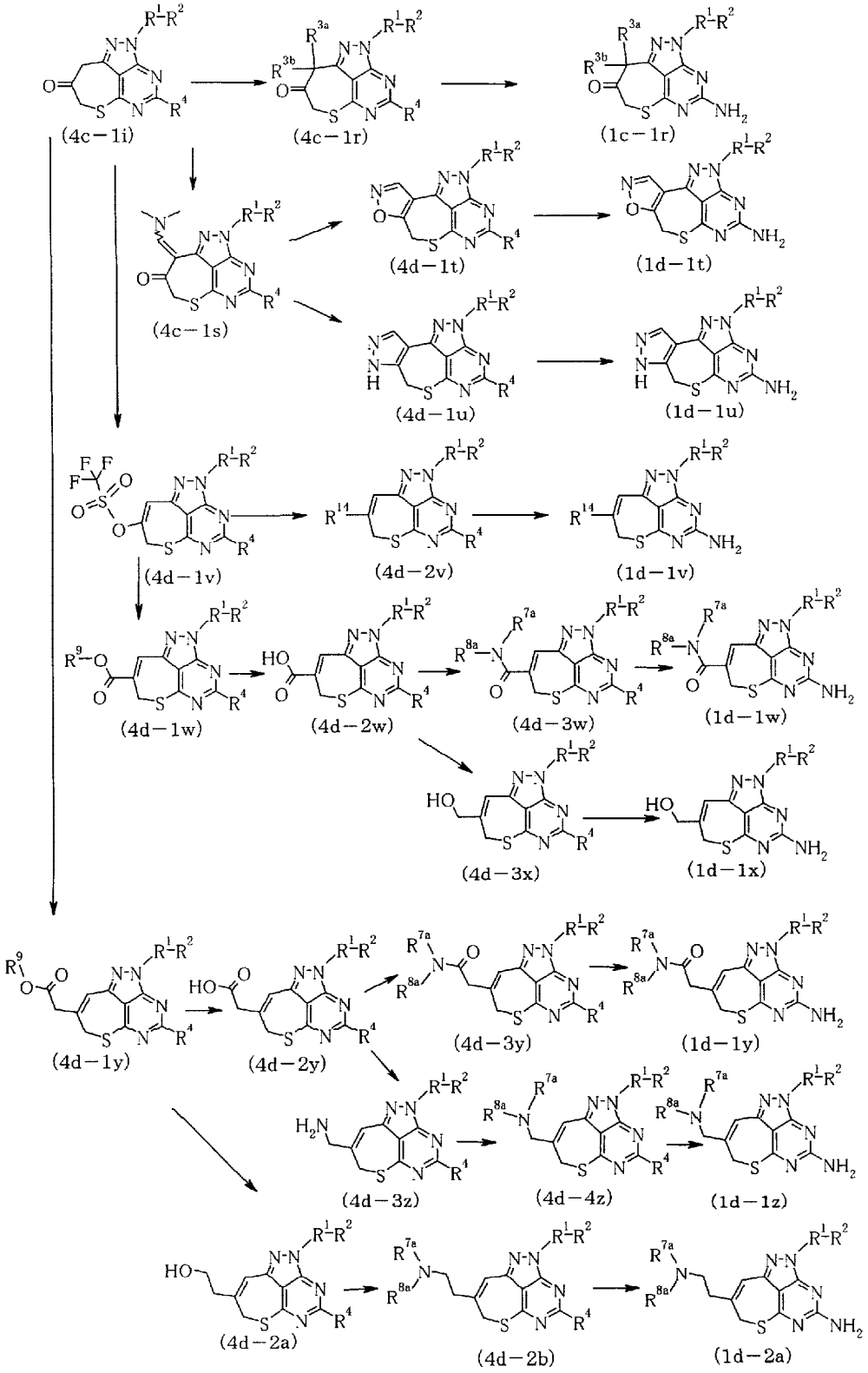
Как показано на схеме 6, метансульфонат (4c-1p) может быть получен, например, обработкой спирта (4c-1e) метансульфонилхлоридом в растворителе в присутствии основания. Растворитель представляет собой предпочтительно дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, тетрагидрофуран или тому подобное, и более предпочтительно такой растворитель, который дегидратирован. Предпочтительным основанием является третичный амин, такой как триэтиламин или диизопропилэтиламин. Температура реакции составляет предпочтительно от -10°C до 30°C. Соединение (4d-1q), содержащее двойную связь в цикле A, может быть получено обработкой метансульфоната (4c-1p) основанием в растворителе. Растворитель для данной реакции представляет собой предпочтительно N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, толуол, дихлорметан, хлороформ,

дихлорэтан, тетрагидрофуран или тому подобное. Основание представляет собой предпочтительно карбонат калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, пиридин, DBU, диизопропилэтиламин или тому подобное. Температура реакции может быть подходящим образом доведена до нужной температуры в соответствии с используемым основанием и составляет предпочтительно 50-80°C, когда в качестве основания используют, например, карбонат калия. Соединение (4d-1q) может быть превращено в производное (1d-1q), содержащее двойную связь в цикле A, обработкой в условиях соответствующей реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы в аминогруппе, замещенной защитной группой (R^4).

Когда заместителем в цикле A соединения (4) является атом галогена, соединение, содержащее двойную связь в цикле A, может быть аналогичным образом получено обработкой основанием.

Кроме того, когда цикл A представляет собой 7-членный цикл и R^3 представляет собой оксогруппу, R^3 может быть превращен в другой заместитель на основе общих сведений из области органической химии, например, как показано на схеме 7.

Схема 7



В каждой формуле R^1, R^2, R^4, $R^{7a}R^{8a}N$ и R^9 - такие, как описано выше, R^{3a} и R^{3b} представляют собой любой из многих заместителей R^3, описанных выше, и R^{14} представляет собой винильную группу, которая может содержать заместитель(и), или арильную группу, которая может содержать заместитель(и).

Производное кетона (4c-1i) может быть превращено в монозамещенное алкильное соединение (R^{3a} = H, 4c-1r) обработкой 0,5-1,5 молярными эквивалентами галогеналкана относительно производного кетона в растворителе в присутствии основания и в дизамещенное алкильное соединение (4c-1r) обработкой 2-3 молярными

эквивалентами галогеналкана относительно производного кетона в присутствии основания и, в частности, может быть превращено в производное спироциклоалкана (4c-1r) обработкой дигалогенэтаном, таким как дибромэтан в присутствии основания. Производное может быть превращено в моно- или дифторсоединение (4c-1r) обработкой N-фторбензолсульфонимидом или тому подобным в присутствии основания так же, как описано выше. Примеры растворителя включают тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон и диметилсульфоксид. Растворитель более предпочтительно представляет собой диметилсульфоксид или N,N-диметилформамид. Примеры основания включают гидрид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, карбонат калия и карбонат натрия. Основание предпочтительно представляет собой карбонат калия или гидрид натрия. Температура реакции может быть подходящим образом доведена до нужной температуры в соответствии с используемым основанием. Температура реакции составляет, например, предпочтительно от 0°C до 80°C и более предпочтительно от 20°C до 40°C, когда основанием является карбонат калия, и предпочтительно от -78°C до 80°C и более предпочтительно от -10°C до 40°C, когда основанием является гидрид натрия. Различные производные могут быть синтезированы обработкой производного кетона (4c-1r) так, как показано на схемах 4 и 5.

β-Кетоальдегидный эквивалент (4c-1s) может быть получен нагреванием производного кетона (4c-1i) и диметилового ацеталя N,N-диметилформамида в растворителе, таком как толуол или бензол. Известно, что β-кетоальдегидный эквивалент, такой как эквивалент (4c-1s), может быть превращен в производное пиридона, производное пиримидина, производное пиразола, производное оксазола или тому подобное (смотри Bioorganic & Medicinal Chemistry (2003), vol. 11, No. 22, 4749-4759, например, для способа превращения β-кетоальдегидного эквивалента в производное пиридона; смотри Journal of Medicinal Chemistry (1978), vol. 21, No. 7, 623-628 для способа превращения β-кетоальдегидного эквивалента в производное пиримидина; смотри Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), vol. 19, No. 6, 1355-1361 для способа превращения β-кетоальдегидного эквивалента в производное пиразола; смотри Journal of Heterocyclic Chemistry (1983), vol. 20, No. 3, 645-648 для способа превращения β-кетоальдегидного эквивалента в производное оксазола). Например, эквивалент (4c-1s) может быть превращен в производное оксазола (4d-1t) обработкой гидрохлоридом гидроксиламина. Эквивалент (4c-1s) может быть также превращен в производное пиразола (4d-1u) обработкой гидразином.

Производное кетона (4c-1i) может быть также превращено в трифлатное соединение (4-1v) обработкой трифторметансульфоновым ангидридом в присутствии основания. Примеры растворителя включают метиленхлорид, ацетонитрил, тетрагидрофуран и N,N-диметилформамид. Растворителем предпочтительно является метиленхлорид. Примеры основания включают гидрид натрия, гидрид калия, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат калия, трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия, пиридин, триэтиламин, DBU и диизопропилэтиламин. Основание представляет собой предпочтительно триэтиламин. Температура реакции составляет обычно от -80°C до 150°C и предпочтительно от -10°C до 40°C. Затем из трифлатного соединения (4d-1v) может быть получено производное винила или арила (4d-2v) осуществлением реакции связывания с производным борорганической кислоты в присутствии металлического катализатора и основания. В реакции связывания может быть использована подходящая добавка, промотирующая реакцию. Производное

борорганической кислоты коммерчески доступно или может быть получено известным способом. Ссылкой на способ получения производного борорганической кислоты и реакцию связывания является Chemical Reviews, 1995, 95, 2457-2483.

Производное борорганической кислоты предпочтительно используют в количестве 1-2 молярных эквивалентов относительно трифлатного соединения (4d-1v). Металлическим катализатором предпочтительно является палладиевый катализатор. Примеры палладиевого катализатора включают комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)/дихлорметан (1:1), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0). Металлический катализатор предпочтительно используют в количестве 0,01-0,2 молярного эквивалента относительно трифлатного соединения (4d-1v). Примеры основания включают неорганические основания, такие как фосфат трикалия, карбонат калия, карбонат натрия и карбонат цезия. Основание представляет собой предпочтительно фосфат трикалия, карбонат натрия или тому подобное. Основание предпочтительно используют в количестве 1-100 молярных эквивалентов относительно трифлатного соединения (4d-1v). Примеры добавки включают фосфорорганические соединения, такие как 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf) и трифенилфосфин. Добавку предпочтительно используют в количестве 0,05-0,2 молярного эквивалента относительно трифлатного соединения (4d-1v).

Растворитель для реакции связывания особо не ограничивают, лишь бы он не замедлял реакцию и растворял исходное вещество до определенной степени. Предпочтительные примеры растворителя включают эфирные растворители, такие как 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, амидные растворители, такие как N,N-диметилформамид и N-метил-2-пирролидон, углеводородные растворители, такие как толуол и бензол, спиртовые растворители, такие как метанол и этанол, и полярные растворители, такие как ацетонитрил и вода. Указанные растворители могут быть использованы в виде смешанного растворителя, состоящего из двух или более растворителей. Температура реакции находится в пределах от 10°C до температуры кипения растворителя и предпочтительно от комнатной температуры до 100°C. Время реакции обычно составляет примерно 1-50 часов.

Трифлатное соединение (4d-1v) может быть превращено в сложный эфир (4d-1w) проведением реакции в описанных выше условиях без использования производного борорганической кислоты в спирте в качестве растворителя в атмосфере моноксида углерода. Спирт предпочтительно является метанолом или этанолом.

Производное карбоновой кислоты (4d-2w) может быть получено гидролизом производного сложного эфира (4d-1w). Гидролиз предпочтительно является известным щелочным гидролизом. Ссылкой является Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4th edition, vol. 22, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) IV: San, Aminosan, Peputido (Acids, Amino Acids, Peptides)", pp. 6-11. Производное амида (4d-3w) может быть получено так же, как показано на схеме 2.

Производное спирта (4d-3x) может быть получено восстановлением производного карбоновой кислоты (4d-2w). Реакцией восстановления предпочтительно является известная реакция восстановления. Ссылкой является Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (3rd edition, vol. 14, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Kagobutsu No Hannou To Gohsei (Reaction and Synthesis of Organic Compounds) [1]", pp. 477-478.

Производное сложного эфира уксусной кислоты (4d-1y) может быть получено из

производного кетона (4c-1i) гомологизацией, типичным примером которой является реакция Виттига. Гомологизация предпочтительно является известной реакцией, которой может быть реакция, описанная в Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4th edition, vol. 22, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) I: Tankasuiso, Harogen Kagobutsu (Hydrocarbons, Halogen Compounds)", pp. 57-69. Из производного сложного эфира уксусной кислоты (4d-1y) может быть получено производное уксусной кислоты (4d-2y) такой же реакцией гидролиза, как описанная выше. Производное амида уксусной кислоты (4d-3y) может быть получено так же, как показано на схеме 2.

Производное амина (4d-3z) может быть получено осуществлением реакции перегруппировки производного карбоновой кислоты (4d-2y). Реакция перегруппировки предпочтительно является известной реакцией перегруппировки. Ссылкой является Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4th edition, vol. 22, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) II: Arukoru, Amin (Alcohols, Amines)", pp. 302-308. Производное амина (4d-4z) может быть получено модификацией таким же способом, как показанный на схеме 5.

Производное этанола (4d-2a) может быть получено восстановлением производного сложного эфира уксусной кислоты (4d-1y). Реакцией восстановления предпочтительно является известная реакция восстановления. Ссылкой является Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (3rd edition, vol. 14, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Kagobutsu No Hannou To Gohsei (Reaction and Synthesis of Organic Compounds) [1]", pp. 474-477. Производное этиламина (4d-2b) может быть получено осуществлением реакция замещения. Реакция замещения предпочтительно является известной реакцией, которой может быть реакция, описанная в Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4th edition, vol. 22, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd.) "Yuki Gosei (Organic Synthesis) II: Arukoru, Amin Kagobutsu (Alcohols, Amine Compounds)", pp. 284-290.

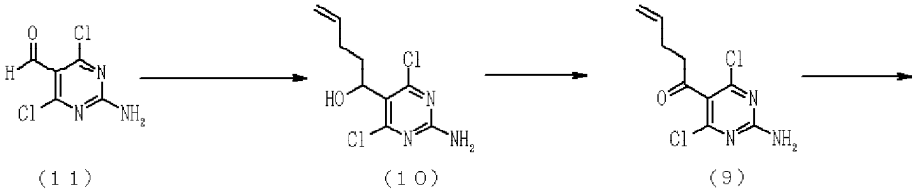
Соединения (4c-1r), (4d-1t), (4d-1u), (4d-2v), (4d-3w), (4d-3x), (4d-3y), (4d-4z) и (4d-2b) могут быть превращены в соответствующие производные аминов (1c-1r), (1d-1t), (1d-1u), (1d-1v), (1d-1w), (1d-1x), (1d-1y), (1d-1z) и (1d-2a), соответственно, обработкой в условиях соответствующей реакции снятия защиты, подходящих для защитной группы.

(III) Стадии получения исходных веществ

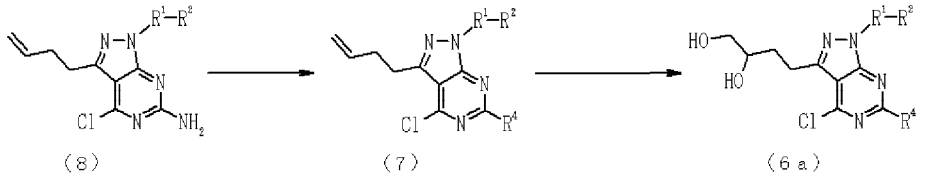
Соединение (6), показанное на схеме 1, может быть получено, например, способом, описанным ниже, на основе общих сведений из области органической химии, со ссылкой на документы, относящиеся к получению различных производных 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (например, Synthesis, vol. 10, pp. 645-647, 1975; Tetrahedron, vol. 48, pp. 8089-8100, 1992; WO 2005/28434 или WO 98/4399), и тому подобное.

Соединение (6a), которое является исходным веществом для синтеза соединения общей формулы (1), где цикл A представляет собой 7- или 8-членный цикл, может быть получено по схеме 8, например.

Схема 8



(11) (10) (9)



(8) (7) (6a)

В каждой формуле R^1, R^2 и R^4 - такие, как описано выше, соответственно.

Соединение (10) может быть получено обработкой производного альдегида (11) 3-бутенилмагнийбромидом в растворителе. Примеры растворителя, используемого в данной реакции, включают толуол, бензол, диэтиловый эфир и тетрагидрофуран. Растворителем предпочтительно является тетрагидрофуран. Температура реакции составляет обычно от -78°C до 50°C и предпочтительно от -20°C до 30°C.

Соединение (10) может быть превращено в производное кетона (9) обработкой в подходящих условиях реакции окисления. Примеры реакции окисления в данном случае включают окисление по Мукайяма; окисление по Сверну или реакцию окисления в виде его модификации с использованием DCC, трифторуксусного ангидрида, уксусного ангидрида или комплекса триоксид серы-пиридин вместо оксалилхлорида; и реакцию окисления с использованием диоксида марганца.

Производное кетона (9) может быть превращено в соединение (8) обработкой группировкой R^2-R^1-$NHNH_2$ в растворителе. Примеры растворителя, используемого в данной реакции, включают спирты, метиленхлорид, тетрагидрофуран, диоксан и состоящие из них смешанные растворители. Температура реакции составляет обычно от -20°C до 50°C и предпочтительно от -10°C до 30°C. При замене R^2-R^1-$NHNH_2$ ее солью является целесообразным использовать эквивалент или избыток основания относительно соли. Примеры основания включают триэтиламин.

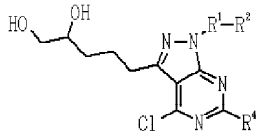
Производное диола (6a) может быть получено защитой аминогруппы в положении 6 соединения (8) подходящей защитной группой с превращением его в соединение (7) и затем осуществлением 1,2-дигидроксилирования. Примеры дигидроксилирования алкена включают реакцию с использованием перманганата калия в присутствии щелочи, реакцию присоединения воды в присутствии соли ртути (метод Кучерова-Дениже), реакцию окисления осмием с использованием каталитического количества тетроксида осмия и оксида амина в качестве соокислителя и реакцию дигидроксилирования с использованием йода (метод Прево и метод Вудворда).

Производное диола (6a) может быть превращено в соединение (5), показанное на схеме 1, защитой его первичной гидроксильной группы массивной защитной группой, такой как трет-бутилдифенилсилильная группа, с последующим превращением его вторичной гидроксильной группы в уходящую группу LG^2 (такую как п-толуолсульфонилоксигруппа или метансульфонилоксигруппа), после чего соединение (5) может быть превращено в соединение (4), где цикл A представляет собой 7-членный цикл, подверганием соединения реакции циклизации.

В соответствии с другим вариантом производное диола (6a) может быть превращено в соединение (5), показанное на схеме 1, селективным превращением его первичной гидроксильной группы в уходящую группу LG^2 (такую как п-толуолсульфонилоксигруппа или метансульфонилоксигруппа), после чего соединение (5) может быть превращено в соединение (4), где цикл A представляет собой 8-членный цикл, подверганием соединения реакции циклизации.

В реакции получения соединения (10) из соединения (11), как показано на схеме 8, следующее производное диола (6b), которое является исходным веществом для

соединения (1), где цикл A представляет собой 8-членный цикл, может быть получено осуществлением такой же реакции с использованием 3-бутенилмагнийбромида вместо 4-пентенилмагнийбромида.



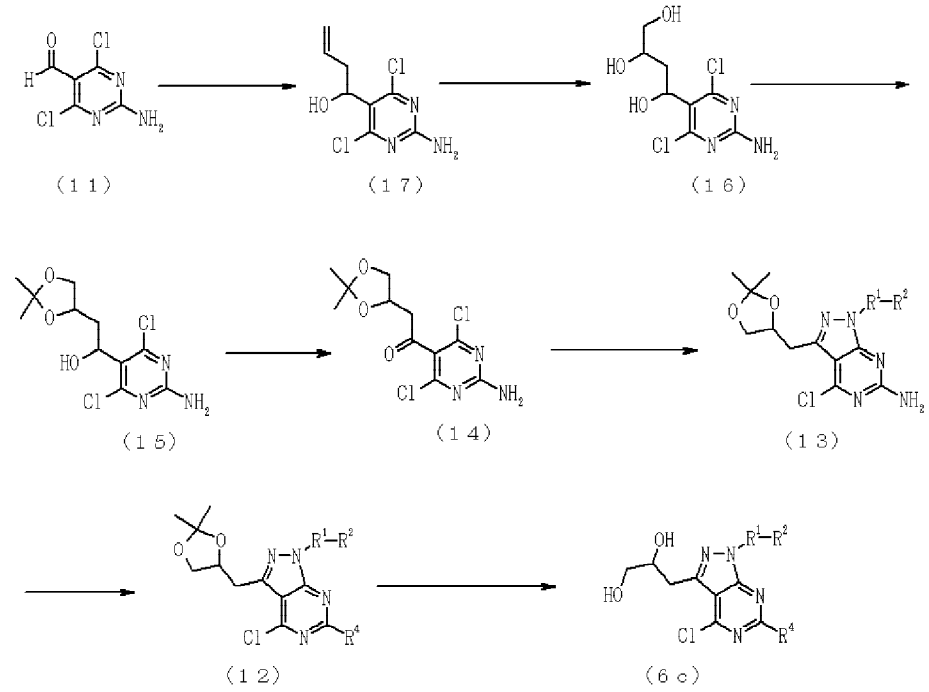
(6b)

В формуле, R^1, R^2 и R^4 - такие, как описано выше, соответственно.

Производное диола (6b) может быть превращено в соединение (5), показанное на схеме 1, защитой его первичной гидроксильной группы массивной защитной группой, такой как трет-бутилдифенилсилильная группа, с последующим превращением его вторичной гидроксильной группы в уходящую группу LG^2 (такую как п-толуолсульфонилоксигруппа или метансульфонилоксигруппа), после чего соединение (5) может быть превращено в соединение (4), где цикл A представляет собой 8-членный цикл, подверганием соединения реакции циклизации.

Соединение общей формулы (1), где цикл A представляет собой 6- или 7-членный цикл, может быть получено, например, из производного диола (6c). Производное диола (6c) может быть получено по схеме 9.

Схема 9



(11) (17) (16) (15) (14) (13) (12) (6c)

В каждой формуле R^1, R^2 и R^4 - такие, как описано выше, соответственно.

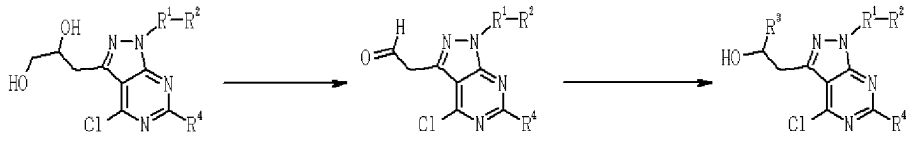
Соединение (17) может быть получено обработкой производного альдегида (11) аллилбромидом и порошкообразным индием в растворителе. Производное алкена (17) может быть также получено осуществлением реакции Гриньяра с использованием производного альдегида (11) и аллилмагнийбромида. Производное триола (16) может быть получено описанным выше 1,2-дигидроксилированием производного алкена (17). Производное триола (16) может быть превращено в производное ацеталя (15) обработкой 2,2-диметоксипропаном и каталитическим количеством кислоты в растворителе или обработкой кислотным катализатором в ацетоне. Примеры кислотного катализатора включают п-толуолсульфоновую кислоту. Производное ацеталя (15) может быть превращено в производное ацеталя (12) через

соединение (14) и соединение (13) такой же трехступенчатой обработкой, как в превращении из соединения (10) в соединение (7) на схеме 8, как описано выше. Производное диола (6c) может быть получено обработкой производного ацеталя (12) каталитическим количеством кислоты в спирте.

Производное диола (6c) может быть превращено в соединение (4), где цикл A представляет собой 6- или 7-членный цикл, способом, подобным описанному выше способу превращения производного диола (6a) в соединение (4), где цикл A представляет собой 7- или 8-членный цикл.

Производное спирта (6d) может быть получено дальнейшим превращением производного диола (6c) способом, показанным на схеме 10. Производное спирта (6d) может быть использовано в качестве исходного вещества (6), когда цикл A соединения (1) на схеме 1 представляет собой 6-членный цикл.

Схема 10

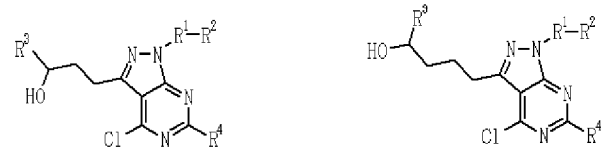


(6c) (18) (6d)

В каждой формуле R^1, R^2, R^3 и R^4 - такие, как описано выше, соответственно.

Производное альдегида (18) может быть получено осуществлением реакции окисления производного диола (6c) периодатом натрия. Производное спирта (6d) может быть получено осуществлением взаимодействия производного альдегида (18) с различными нуклеофильными реактивами в растворителе. В качестве нуклеофильного реактива могут быть использованы триметилсилилцианид, различные реактивы Гриньяра, литийорганические реактивы или цинкорганические реактивы и тому подобное. Данная реакция позволяет получить производное спирта (6d), где заместитель R^3 представляет собой цианогруппу, алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкенильную группу, содержащую 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), алкинильную группу, содержащую 2-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), арильную группу, которая может содержать заместитель(и), гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и), или тому подобное.

Производное спирта (6e) или производное спирта (6f) может быть получено, соответственно, осуществлением одной и той же реакции, показанной на схеме 9, с использованием производного диола (6a) или производного диола (6b) вместо производного диола (6c). Производное спирта (6e) может быть использовано в качестве исходного вещества (6), когда цикл A соединения (1) на схеме 1 представляет собой 7-членный цикл. Производное спирта (6f) может быть использовано в качестве исходного вещества (6), когда цикл A соединения (1) на схеме 1 представляет собой 8-членный цикл.



(6e) (6f)

В каждой формуле R^1, R^2, R^3 и R^4 - такие, как описано выше, соответственно.

АТФазная активность HSP90 может быть проверена АТФазным анализом, обычно

используемым специалистом в данной области.Например, АТФазная активность HSP90 может быть обнаружена с использованием рекомбинантного белка HSP90 и АТФ в присутствии или в отсутствие испытуемого соединения, как описано ниже в примере 2 испытаний. В соответствии с другим вариантом в АТФазном анализе может быть целесообразным, например, использование способа, описанного в Analytical Biochemistry 327, 176-183 (2004) или Nature 425, 407-410 (2003).

Ингибирование экспрессии HSP90 может быть проверено методом Нозерн-блоттинга, Вестерн-боттинга, ELISA или тому подобного, обычно используемым специалистом в данной области. Например, для осуществления Нозерн-блоттинга из клеток, культивированных в присутствии или в отсутствие испытуемого соединения, извлекают мРНК. Когда мРНК HSP90 в мРНК, извлеченном из клеток, культивированных в присутствии испытуемого соединения, уменьшается по сравнению с мРНК, извлеченным из клеток, культивированных в отсутствие испытуемого соединения, испытуемое соединение идентифицируют как соединение, ингибирующее экспрессию HSP90. В соответствии с другим вариантом количество белка HSP90 может быть проверено, например, осуществлением Вестерн-блоттинга с использованием способа, описанного в Cancer. Res. 65, 6401-6408 (2005).

Ингибирование связывания HSP90 с белком-клиентом может быть проверено, например, иммунопреципитацией и Вестерн-блоттингом, обычно используемыми специалистом в данной области. В иммунопреципитации и Вестерн-блоттинге может быть целесообразным, например, использование способа, описанного в J. Biol. Chem. 277, 10346-10353 (2002).

Соединение, ингибирующее связывание HSP90 с кошаперонами или иммунофилинами, может быть проверено, например, иммунопреципитацией и Вестерн-блоттингом, обычно используемыми специалистом в данной области. Связывание HSP90 с кошаперонами или иммунофилинами может быть проверено в присутствии или в отсутствие испытуемого соединения, например, осуществлением способа, описанного в Nature 425, 407-410 (2003).

Ингибирование связывания HSP90 с АТФ может быть проверено, например, осуществлением испытания на связывание меченого АТФ с HSP90. Связывание HSP90 с меченым АТФ может быть проверено в присутствии или в отсутствие испытуемого соединения, например, осуществлением способа, описанного в J. Biol. Chem. 272, 18608-18613 (1997).

Ингибирование конформационного изменения HSP90 может быть проверено, например, конформационным анализом с использованием bis-ANS (1,1'-бис(4-анилино-5-нафталинсульфоновая кислота)). В конформационном анализе может быть целесообразным, например, использование способа, описанного в J. Med. Chem. 47, 3865-3873 (2004).

Соединение по настоящему изобретению может быть использовано, например, для лечения рака различных видов, таких как рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, рак яичника, рак матки, рак молочной железы, рак печени, рак головы и шеи, рак крови, рак почки и опухоль яичка.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, может быть введена в виде различных инъекционных лекарственных форм для внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, подкожной инъекции и тому подобного или различными другими способами, такими как пероральное введение и трансдермальное введение. Среди указанных способов введения предпочтительными являются внутривенное введение и пероральное введение с

использованием водной лекарственной формы. Водная лекарственная форма может быть изготовлена с использованием кислотного аддукта с фармакологически приемлемой кислотой или соли щелочного металла, такого как натрий. В случае перорального введения в водной лекарственной форме используют соединение в свободной форме или в форме его соли.

Подходящие лекарственные формы могут быть выбраны в соответствии со способом введения и изготовлены обычно используемым способом изготовления различных лекарственных форм. Примеры пероральных лекарственных форм из тех, которые используют как противоопухолевые средства по настоящему изобретению, включают таблетки, порошки, гранулы, капсулы, растворы, сиропы, эликсиры и масляные или водные суспензии. Когда лекарственная форма является раствором для инъекций, в ней может быть использован также стабилизатор, консервант, солюбилизатор или тому подобное. Инъекционная лекарственная форма может быть изготовлена в виде лекарственной формы, приготавливаемой перед применением, путем помещения раствора, содержащего указанное вспомогательное вещество или тому подобное, в контейнер и затем превращения его в твердую лекарственную форму лиофилизацией или тому подобным. В одном контейнере могут храниться одна доза или много доз.

Примеры твердых лекарственных форм включают таблетки, капсулы, гранулы, пилюли, пастилки и порошки. Указанные твердые лекарственные формы могут содержать вместе с соединением по настоящему изобретению фармацевтически приемлемую добавку. Примеры добавки включают наполнители, вещества для увеличения объема, связывающие вещества, разрыхлители, солюбилизаторы, смачивающие вещества и смазывающие вещества. При необходимости их можно смешивать по выбору для получения лекарственной формы.

Примеры жидких лекарственных форм включают растворы, эликсиры, сиропы, суспензии и эмульсии. Указанные жидкие лекарственные формы могут содержать вместе с соединением по настоящему изобретению фармацевтически приемлемую добавку. Примеры добавки включают суспендирующие вещества и эмульгаторы. При необходимости их можно смешивать по выбору для получения лекарственной формы.

Соединение по настоящему изобретению может быть использовано для лечения рака у млекопитающих, в частности людей. Доза и интервал введения дозы могут быть подходящим образом выбраны лечащим врачом в соответствии с местонахождением болезни и высотой тела, массой тела, полом или историей болезни пациента. Когда соединение по настоящему изобретению вводят человеку, доза находится в диапазоне примерно от 0,01 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно примерно от 0,05 мг/кг массы тела до 50 мг/кг массы тела и более предпочтительно от 0,1 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела в сутки. Когда соединение вводят человеку, его предпочтительно вводят одной дозой или двумя-четырьмя отдельными дозами в сутки, и введение предпочтительно повторяют с подходящими интервалами. При необходимости суточная доза может по решению лечащего врача превышать указанную выше дозу.

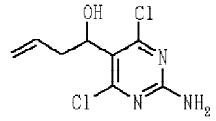
Далее дается конкретное описание настоящего изобретения со ссылкой на примеры, представленные ниже, но настоящее изобретение не ограничивается ими и их не следует считать в какой-либо степени ограничительными. Реактивы, растворители и исходные вещества, конкретно не описанные в данном описании, являются легко доступными из коммерческих источников.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбонат

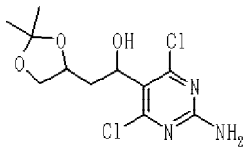
1) 1-(2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-3-бутен-1-ол



Порошкообразный индий (45,81 г) добавляли к смеси, состоящей из 2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (63,83 г) и N,N-диметилформамида (500 мл). Затем йодид натрия (99,66 г) добавляли при внутренней температуре 10°C при охлаждении на ледяной бане. К полученной смеси добавляли аллилбромид (67,5 мл) в течение 20 минут. После подтверждения того, что внутренняя температура, будучи повышенной, понизилась, ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали до примерно 200 мл при пониженном давлении. Затем этилацетат (1,5 л) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (1 л) добавляли к остатку с последующим перемешиванием. Смесь фильтровали через Целит и фильтрат отделяли. Затем органический слой последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали до примерно 150 мл при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли гексан с последующим перемешиванием. Затем собирали фильтрованием твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения (57,24 г, 74%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,46 (1H, д), 2,66 (1H, ддд), 2,82 (1H, ддд), 5,13 (1H, д), 5,16 (1H, д), 5,27 (1H, дд), 5,33 (2H, шир.с), 5,75-5,85 (1H, м).

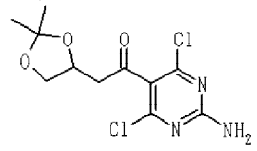
2) 1-(2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)этан-1-ол



Смесь, состоящую из полученного выше 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-3-бутен-1-ола (57,24 г), N-метилморфолин-N-оксида (147,6 г), тетрагидрофурана (500 мл), ацетона (500 мл), воды (500 мл) и тетроксида осмия (62 мг), перемешивали при комнатной температуре в течение двух суток. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (1 л) и реакционную смесь концентрировали до примерно 1,5 л при пониженном давлении. Остаток насыщали хлоридом натрия с последующим экстрагированием тетрагидрофураном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы выпарить растворитель. N,N-Диметилформамид (500 мл), 2,2-диметоксипропан (210 мл) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (18,61 г) добавляли к полученному остатку, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (1 л) и воду (1 л) добавляли к реакционной смеси с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали до примерно 100 мл при пониженном давлении. К остатку добавляли гексан с последующим перемешиванием. Выпавшие в осадок кристаллы собирали

фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (53,88 г, 77%) в виде твердого вещества.

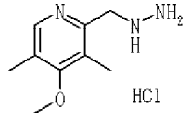
3) 1-(2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)этан-1-он



Триэтиламин (5,25 мл) и комплекс триоксид серы-пиридин (2,45 г) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)этан-1-ола (2,32 г) и диметилсульфоксида (30 мл), при охлаждении на ледяной бане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь добавляли по каплям к 0,5 N раствору хлороводородной кислоты (300 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (2,08 г, 90%) в виде твердого вещества. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

ESI-MC m/z: 270 $(M+H)^+$.

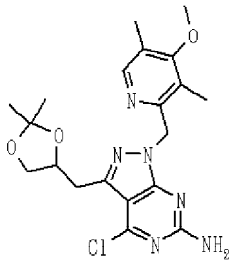
4) Гидрохлорид [(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]гидразина



2-(Хлорметил)-4-метокси-3,5-диметилпиридин (125,95 г) добавляли к смеси моногидрата гидразина (360 мл) и метанола (3,3 л) при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем ледяную баню убирали и смесь нагревали при перемешивании при 60°C в течение 2,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли воду (1,5 л) и примерно 3,5 л растворителя выпаривали при пониженном давлении. К полученному концентрированному остатку добавляли 2 N раствор гидроксида натрия (1 л) и хлорид натрия (300 г) с последующим экстрагированием дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (1,5 л). Добавляли 4 N раствор хлороводородной кислоты в диоксане (550 мл) при охлаждении на ледяной бане и затем смесь перемешивали при -2°C в течение 13 часов. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием, последовательно промывали дихлорметаном, изопропиловым эфиром и дихлорметаном и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (112,6 г, 68%).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,32 (3H, с), 2,38 (3H, с), 3,98 (2H, с), 4,41 (2H, с), 8,57 (1H, с).

5) 4-Хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин

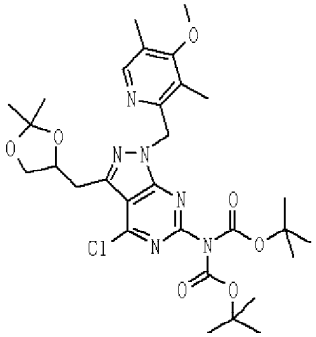


Раствор триэтиламина (3,44 мл) в дегидратированном дихлорметане добавляли к смеси, состоящей из 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,2-диметил-[1,3] диоксолан-4-ил)этан-1-она (1,68 г) со стадии 3), описанной выше, гидрохлорида [(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]гидразина (2,87 г) со стадии 4), описанной выше, и дегидратированного дихлорметана (60 мл), при охлаждении на ледяной бане в течение 20 минут. Ледяную баню убирали с последующим перемешиванием в течение двух часов. Затем реакционную смесь разделяли хлороформом и водой. Органический слой промывали водой и затем сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (1,79 г, 75%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, с), 1,41 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,10 (1H, дд), 3,44 (1H, дд), 3,71-3,74 (1H, м), 3,74 (3H, с), 4,02 (1H, дд), 4,55-4,60 (1H, м), 5,21 (2H, шир.с), 5,47 (2H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-MC m/z: 433 $(M+H)^+$.

6) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил} имидодикарбонат

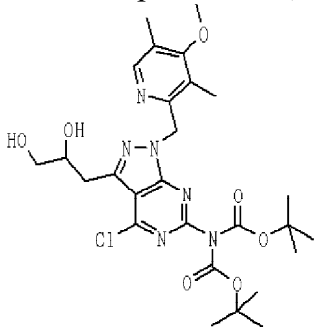


4-Диметиламинопиридин (36 мг) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,90 г) добавляли к смеси, состоящей из 4-хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил-амина (1,29 г) со стадии 5), описанной выше, и дегидратированного тетрагидрофурана (50 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г, 86%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, с), 1,38 (3H, с), 1,42 (18H, с), 2,20 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,27 (1H, дд), 3,53 (1H, дд), 3,74 (3H, с), 3,76 (1H, дд), 4,04 (1H, дд), 4,57-4,64 (1H, м), 5,65 (1H, дд), 8,07 (1H, с).

ESI-MC m/z: 633 $(M+H)^+$.

7) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2,3-дигидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат

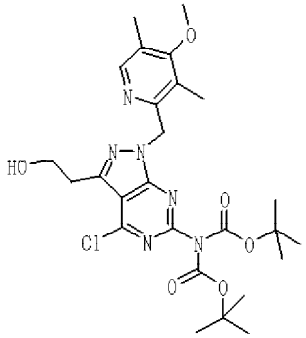


Моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,76 г) добавляли к раствору ди-трет-бутил {4-хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил} имидодикарбоната (12,52 г) со стадии 6), описанной выше, в метаноле (250 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение семи часов. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор соли с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (9,64 г, 82%) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,42 (18H, с), 2,20 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,77-2,80 (1H, м), 3,31-3,33 (2H, м), 3,51-3,54 (1H, м), 3,64-3,67 (1H, м), 3,74 (3H, с), 3,76-3,79 (1H, м), 4,24-4,30 (1H, м), 5,66 (2H, с), 8,03 (1H, с).

ESI-MC m/z: 593 $(M+H)^+$.

8) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат



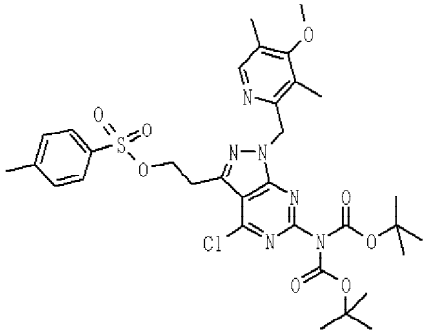
Периодат натрия (278 мг) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2,3-дигидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбоната (154 мг) со стадии 7), описанной выше, тетрагидрофурана (1 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), при охлаждении на ледяной бане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь разделяли насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл) и этилацетатом (40 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Метанол (4 мл) добавляли к полученному остатку. Борогидрид натрия (25 мг) добавляли небольшими порциями при охлаждении на ледяной бане, и смесь перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и затем последовательно промывали 0,1

N раствором хлороводородной кислоты и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (129 мг, 88%) в виде масла. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,43 (18H, с), 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,36 (2H, т), 3,75 (3H, с), 4,07 (2H, т), 5,66 (2H, с), 8,07 (1H, с).

ESI-МС m/z: 563 $(M+H)^+$.

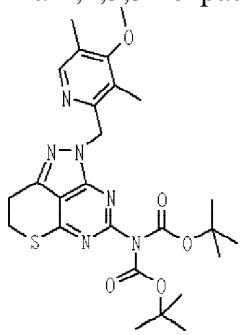
9) 2-{6-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}этил 4-метилбензолсульфонат



Триэтиламин (0,048 мл), п-толуолсульфонилхлорид (43 мг) и 4-диметиламинопиридин (0,7 мг) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбоната (64 мг) со стадии 8), описанной выше, и дегидратированного дихлорметана (1 мл), при охлаждении на ледяной бане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 91%) в виде аморфного вещества.

ESI-МС m/z: 717 $(M+H)^+$.

10) Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбонат



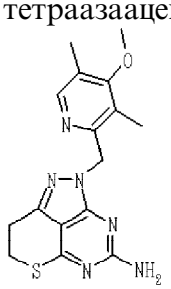
Смесь, состоящую из 2-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}этил 4-метилбензолсульфоната (74 мг) со стадии 9), описанной выше, N,N-диметилформамида (1 мл) и тиоацетата калия (19 мг), при охлаждении на ледяной бане

в течение двух часов. Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (59 мг) в виде масла. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

ESI-MC m/z: 543 $(M+H)^+$.

Пример 2

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбоната (59 мг) со стадии 10) примера 1 и дихлорметана (2 мл), при охлаждении на ледяной бане. Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение двух часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Затем полученный остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 85%) в виде твердого вещества.

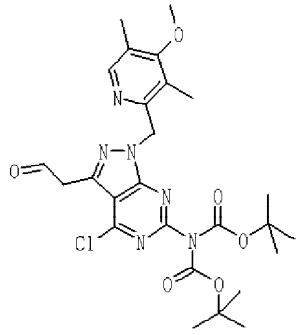
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,12 (2H, т), 3,43 (2H, т), 3,74 (3H, с), 5,22 (2H, шир.с), 5,44 (2H, с), 8,21 (1H, с).

ESI-MC m/z: 343 $(M+H)^+$.

Пример 3

Ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбонат

1) Ди-трет-бутил {4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат

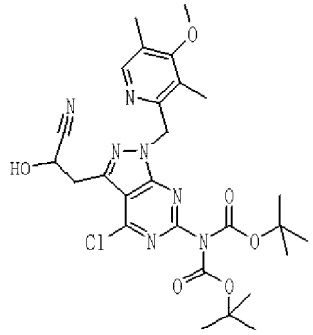


Периодат натрия (1,95 г) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2,3-дигидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбоната (1,34 г) со стадии 7) примера 1,

тетрагидрофурана (15 мл), метанола (15 мл) и воды (15 мл), небольшими порциями при охлаждении на ледяной бане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение одного часа. Этилацетат (40 мл) добавляли к реакционной смеси, после чего смесь фильтровали. Фильтрат отделяли, и органический слой последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (1,32 г, 104%) в виде аморфного вещества. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,44 (18H, с), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,75 (3H, с), 4,21 (1H, д), 5,70 (2H, с), 8,12 (1H, с), 9,90 (1H, т).

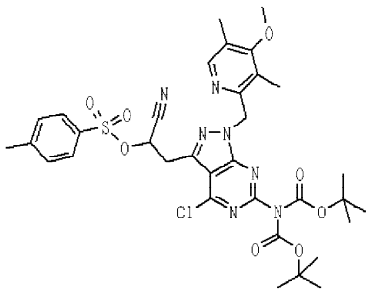
2) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-циано-2-гидроксиэтил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат



Триметилсилил цианид (0,219 мл) и триэтиламин (0,198 мл) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше ди-трет-бутил {4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил} имидодикарбоната (796 мг) и дихлорметана (10 мл), при охлаждении на ледяной бане. Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение 16 часов. Хлороформ (80 мл) и 0,5 N раствор хлороводородной кислоты (100 мл) добавляли к реакционной смеси с последующим разделением. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл). Добавляли 1 N раствор хлороводородной кислоты (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли к реакционной смеси насыщенный раствор бикарбоната натрия (80 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (788 мг, 94%). Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

ESI-MC m/z: 588 $(M+H)^+$.

3) 2-{6-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-1-цианоэтил 4-метилбензолсульфонат

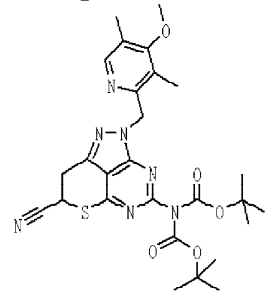


п-Толуолсульфонилхлорид (511 мг) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше неочищенного ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-циано-2-гидроксиэтил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил} имидодикарбоната (788 мг) и дегидратированного дихлорметана (12 мл), с последующим добавлением по каплям триэтиламина (0,56 мл). Затем добавляли 4-диметиламинопиридин (16 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 45%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,45 (18H, с), 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,68-3,80 (5H, м), 5,51 (1H, дд), 5,60 (2H, д), 5,65 (1H, д), 7,28 (2H, д), 7,67 (2H, д), 8,09 (1H, с).

ESI-MC m/z: 742 $(M+H)^+$.

4) Ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбонат



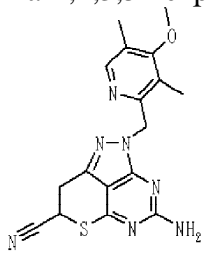
Моногидрат бисульфида натрия (58 мг) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше 2-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-1-цианоэтил 4-метилбензолсульфоната (450 мг) и дегидратированного N,N-диметилформамида (8 мл), при охлаждении на ледяной бане. Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение одного часа. Добавляли к реакционной смеси карбонат калия (84 мг) с последующим дополнительным перемешиванием в течение 30 минут. Добавляли к реакционной смеси воду (100 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (277 мг, 81%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,45 (18H, с), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,55 (1H, дд), 3,64 (1H, дд), 3,74 (3H, с), 4,58 (1H, дд), 5,66 (2H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 568 $(M+H)^+$.

Пример 4

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбонитрил



Трифторуксусную кислоту (0,25 мл) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбоната со стадии 4) примера 3 (30 мг) и дихлорметана (1 мл). Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение одного часа. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Полученное твердое вещество сушили с получением указанного в заголовке соединения (13,8 мг, 71%).

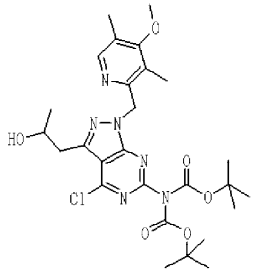
^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,22 (3H, с), 3,35 (2H, дд), 3,47 (1H, дд), 3,72 (3H, с), 5,34 (1H, т), 5,37 (2H, с), 7,16 (2H, с), 8,09 (1H, с).

ESI-MC m/z: 368 $(M+H)^+$.

Пример 5

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7-метил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин

1) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-гидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат

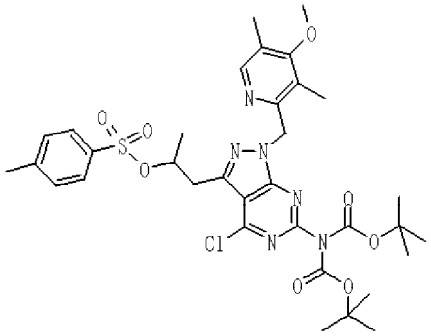


3 N раствор метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (0,15 мл) добавляли по каплям к смеси ди-трет-бутил {4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбоната со стадии 1) примера 3 (120 мг) и дегидратированного тетрагидрофурана (1 мл) при охлаждении на бане с сухим льдом и ацетоном и затем смесь перемешивали в течение одного часа. Насыщенный раствор хлорида аммония (1 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси, после чего ледяную баню с сухим льдом и ацетоном убирали. Реакционную смесь разделяли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Затем органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 42%) в виде масла.

ESI-MC m/z: 577 $(M+H)^+$.

2) 2-{6-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-

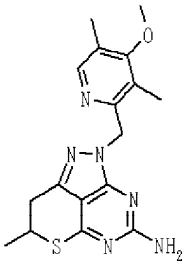
диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-1-метилэтил 4-метилбензолсульфонат



Неочищенный продукт указанного в заголовке соединения (29 мг, 44%) получали в виде масла таким же способом, как на стадии 3) примера 3, используя полученный выше ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-гидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат (52 мг) и п-толуолсульфонилхлорид (86 мг). Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

ESI-MC m/z: 731 $(M+H)^+$.

3) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7-метил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



Моногидрат бисульфида натрия (3,8 мг) добавляли к смеси полученного выше 2-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-1-метилэтил 4-метилбензолсульфоната (29 мг) и N,N-диметилформамида (1 мл) при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли карбонат калия (8,2 мг) и ледяную баню убирали с последующим перемешиванием в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и затем последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (2 мл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем полученный остаток растворяли в хлороформе и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (8,9 мг, 63%) в виде твердого вещества.

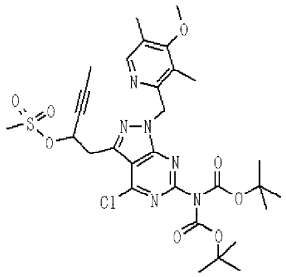
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,56 (3H, д), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,84 (1H, дд), 3,20 (1H, дд), 3,74 (3H, с), 3,84-3,93 (1H, м), 5,26 (2H, шир.с), 5,44 (2H, с), 8,21 (1H, с).

ESI-MC m/z: 357 $(M+H)^+$.

Пример 6

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7-проп-1-ин-1-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин

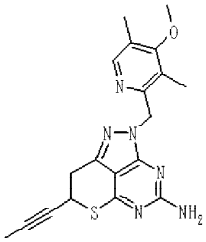
1) Метансульфонат 1-({6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}метил)бут-2-ин-1-ила



0,5 N раствор 1-пропинилмагнийбромида в тетрагидрофуране (0,60 мл) добавляли по каплям к смеси ди-трет-бутил {4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбоната со стадии 1) примера 3 (120 мг) и дегидратированного тетрагидрофурана при охлаждении на бане с сухим льдом и ацетоном и затем смесь перемешивали в течение одного часа. Насыщенный раствор хлорида аммония (1 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси, после чего ледяную баню с сухим льдом и ацетоном убирали. Реакционную смесь разделяли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Затем органический слой промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток растворяли в дихлорметане (6 мл). Метансульфонилхлорид (46 мкл) добавляли при охлаждении на ледяной бане и затем добавляли по каплям раствор триэтиламина (96 мкл) в дихлорметане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение трех часов. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 35%) в виде масла.

ESI-MC m/z: 679 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7-проп-1-ин-1-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, 28%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как на стадии 3) примера 5, используя полученный выше 1-({6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}метил)бут-2-ин-1-ил (46 мг) и моногидрат бисульфида натрия (6,5 мг).

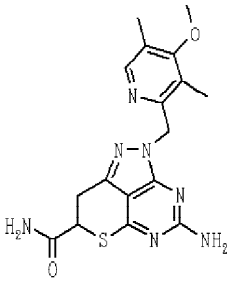
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,85 (3H, д), 2,23 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,16 (1H, дд), 3,36 (1H, дд),

3,75 (3H, с), 4,48-4,53 (1H, м), 5,44 (2H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 381 $(M+H)^+$.

Пример 7

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



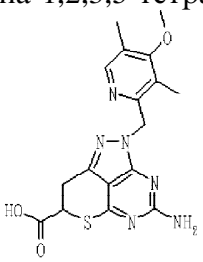
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбоната со стадии 4) примера 3 (30 мг) и концентрированной хлороводородной кислоты (1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Осадок собирали фильтрованием и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой. Затем полученное твердое вещество сушили с получением указанного в заголовке соединения (18,5 мг, 91%).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,17 (3H, с), 2,21 (3H, с), 3,09 (1H, дд), 3,26 (1H, дд), 3,71 (3H, с), 4,56 (1H, дд), 5,32 (2H, с), 6,94 (2H, с), 7,42 (1H, с), 7,75 (1H, с), 8,08 (1H, с).

ESI-MC m/z: 386 $(M+H)^+$.

Пример 8

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновая кислота



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбоната со стадии 4) примера 3 (210 мг) и концентрированной хлороводородной кислоты (6 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение трех суток. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворитель выпаривали. Диэтиловый эфир добавляли к остатку, и твердое вещество растирали в порошок, после чего собирали фильтрованием с получением гидрохлорида, указанного в заголовке соединения (171 мг). Полученный неочищенный гидрохлорид (42 мг) очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг, 17%) в виде твердого вещества.

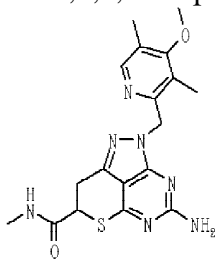
^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,17 (3H, с), 2,21 (3H, с), 3,13 (1H, дд), 3,26 (2H, дд), 3,71 (3H, с), 4,71-4,80 (1H, м), 5,32 (2H, с), 6,94 (2H, с), 8,08 (1H, с).

ESI-MC m/z: 387 $(M+H)^+$.

Пример 9

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-метил-7,8-дигидро-2H-6-

тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



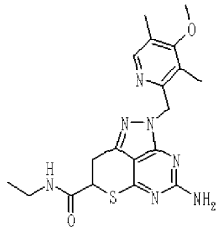
Смесь, состоящую из гидрохлорида 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновой кислоты примера 8 (42 мг), метиламингидрохлорида (13 мг), моногидрата 1-гидроксибензотриазола (14 мг), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (35 мг), диизопропилэтиламина (79 мкл) и дегидратированного N,N-диметилформамида (1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Добавляли к реакционной смеси 0,5 N раствор гидроксида натрия и собирали фильтрованием твердое вещество. Твердое вещество, собранное фильтрованием, растворяли в смешанном растворителе хлороформ-метанол, после чего очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (17,9 мг, 49%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,78 (3H, д), 3,25 (1H, дд), 3,66 (1H, дд), 3,75 (3H, с), 4,33 (1H, дд), 5,38-5,46 (3H, м), 6,94 (1H, д), 8,15 (1H, с).

ESI-МС m/z: 400 $(M+H)^+$.

Пример 10

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-этил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



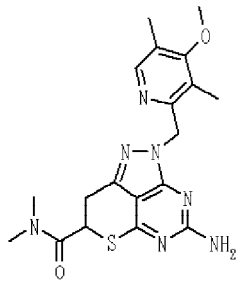
Указанное в заголовке соединение (16,0 мг, 42%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 9, используя гидрохлорид 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновой кислоты примера 8 (42 мг) и этиламингидрохлорид (16 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, т), 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,15-3,35 (2H, м), 3,69 (2H, дд), 3,74 (3H, с), 4,29 (1H, дд), 5,38-5,46 (5H, м), 6,60 (1H, шир.с), 8,17 (1H, с).

ESI-МС m/z: 414 $(M+H)^+$.

Пример 11

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N,N-диметил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



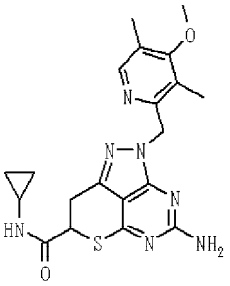
Указанное в заголовке соединение (5,9 мг, 16%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 9, используя гидрохлорид 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновой кислоты примера 8 (42 мг) и диметиламингидрохлорид (16 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,03 (3H, с), 3,17 (3H, с), 3,23 (1H, дд), 3,48 (1H, дд), 3,74 (3H, с), 4,73 (1H, дд), 5,26 (2H, с), 5,45 (2H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 414 $(M+H)^+$.

Пример 12

4-Амино-N-циклопропил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



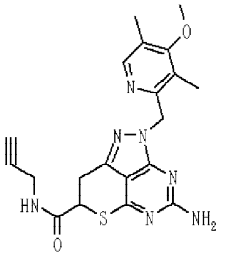
Смесь, состоящую из 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновой кислоты примера 8 (80 мг), циклопропиламина (0,029 мл), моногидрата 1-гидроксибензотриазола (32 мг), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (80 мг) и дегидратированного N,N-диметилформамида (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с NH силикагелем (дихлорметан-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 34%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,42-0,49 (2H, м), 0,74-0,76 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,65-2,67 (1H, м), 3,24 (1H, дд), 3,70 (1H, дд), 3,75 (3H, с), 4,24 (1H, дд), 5,24 (2H, с), 5,43 (2H, с), 6,60 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 13

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-проп-2-ин-1-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



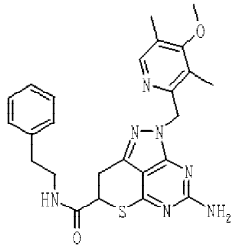
Указанное в заголовке соединение (30 мг, 34%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (80 мг) и пропаргиламин (29 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,21-2,22 (4H, м), 2,29 (3H, с), 3,26 (1H, дд), 3,76-3,79 (4H, м), 3,86-3,91 (1H, м), 4,08-4,13 (1H, м), 4,30 (1H, т), 5,24 (2H, с), 5,43 (2H, д), 6,74-6,76 (1H, шир.с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 424 $(M+H)^+$.

Пример 14

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-(2-фенилэтил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



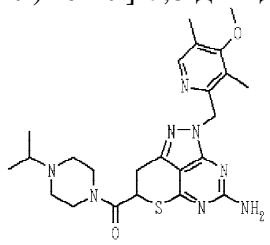
Указанное в заголовке соединение (10 мг, 16%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 2-фенилэтиламин (33 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,20 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,72 (2H, дд), 3,23 (1H, дд), 3,44-3,56 (2H, м), 3,70-3,74 (4H, м), 4,23-4,25 (1H, м), 5,24 (2H, с), 5,45-5,47 (2H, м), 6,49-6,51 (1H, м), 7,03 (2H, д), 7,22-7,28 (3H, м), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 490 $(M+H)^+$.

Пример 15

7-[(4-Изопропилпиперазин-1-ил)карбонил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



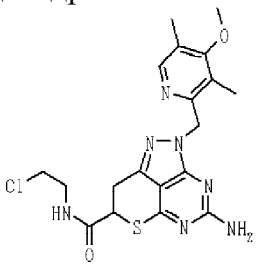
Указанное в заголовке соединение (6 мг, 12%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (40 мг) и 1-изопропилпиперазин (43 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, д), 2,20 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,45-2,54 (4H, м), 2,68-2,72 (1H, м), 3,21 (1H, дд), 3,44-3,51 (3H, м), 3,71-3,73 (4H, м), 3,83 (1H, шир.с), 4,68 (1H, дд), 5,16 (2H, с), 5,43 (2H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 497 $(M+H)^+$.

Пример 16

4-Амино-N-(2-хлорэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид

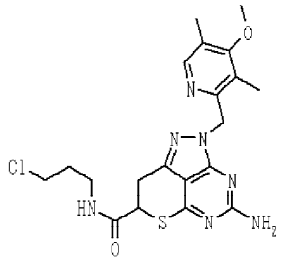


Смесь, состоящую из 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновой кислоты примера 8 (40 мг), 2-хлорэтиламингидрохлорида (24 мг), моногидрата 1-гидроксибензотриазола (24 мг), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (40 мг), триэтиламина (44 мкл) и дегидратированного N,N-диметилформамида (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с NH силикагелем (дихлорметан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 22%) в виде твердого вещества.

ESI-MC m/z: 448 $(M+H)^+$.

Пример 17

4-Амино-N-(3-хлорпропил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид

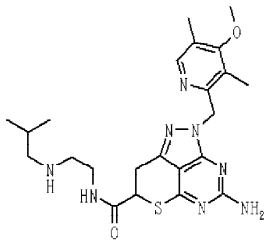


Указанное в заголовке соединение (60 мг, 50%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 16, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (100 мг) и 2-хлорпропиламингидрохлорид (60 мг).

ESI-MC m/z: 448 $(M+H)^+$.

Пример 18

4-Амино-N-[2-(изобутиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



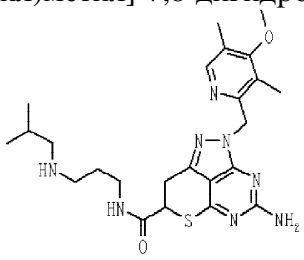
Смесь, состоящую из 4-амино-N-(2-хлорэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамида примера 16 (20 мг), изобутиламина (0,8 мл) и диоксана (3 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов и затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 28%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,86 (6H, д), 1,64-1,65 (1H, м), 2,19 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,32 (2H, д), 2,65-2,67 (2H, м), 3,23-3,28 (3H, м), 3,62-3,69 (4H, м), 4,30 (1H, дд), 5,24-5,28 (2H, м), 5,41 (2H, д), 7,07 (1H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 485 $(M+H)^+$.

Пример 19

4-Амино-N-[3-(изобутиламино)пропил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



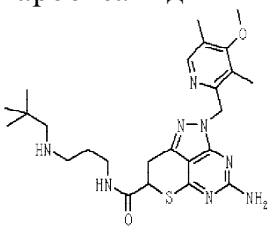
Реакцию и последующую обработку проводили так же, как в примере 18, используя 4-амино-N-(3-хлорпропил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид примера 17 (30 мг) и изобутиламин (2 мл), после проводили очистку хроматографией на колонке с NH силикагелем (дихлорметан-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 62%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,87 (6H, д), 1,63-1,70 (3H, м), 2,20 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,35 (2H, дд), 2,60-2,64 (2H, м), 3,23-3,33 (3H, м), 3,58 (1H, дд), 3,72 (3H, с), 4,26 (1H, дд), 5,19 (2H, с), 5,41 (2H, с), 8,05 (1H, шир), 8,17 (1H, с).

ESI-MC m/z: 499 $(M+H)^+$.

Пример 20

4-Амино-N-{3-[(2,2-диметилпропил)амино]пропил}-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (10 мг, 29%) получали в виде твердого вещества

таким же способом, как в примере 19, используя 4-амино-N-(3-хлорпропил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид примера 17 (30 мг) и неопентиламин (2,0 мл).

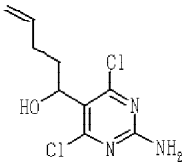
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,86 (9H, с), 1,63-1,70 (2H, м), 2,20-2,21 (4H, м), 2,27-2,28 (4H, м), 2,64 (2H, м), 3,25 (1H, дд), 3,32-3,37 (2H, м), 3,57 (1H, дд), 3,72 (3H, с), 4,25 (1H, дд), 5,17 (2H, с), 5,41 (2H, с), 7,88-7,90 (1H, шир), 8,17 (1H, с).

ESI-MC m/z: 513 $(M+H)^+$.

Пример 21

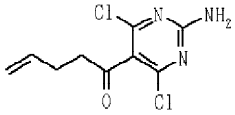
Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат

1) 1-(2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)пент-4-ен-1-ол



4-Бром-1-бутен (14,54 мл) добавляли к смеси, состоящей из кусочка магния (3,17 г) и дегидратированного тетрагидрофурана (150 мл), в атмосфере азота в течение 1 часа. После подтверждения того, что внутренняя температура повысилась, смесь перемешивали при внутренней температуре 25-30°C при охлаждении на ледяной бане в течение одного часа с получением реактива Гриньяра. Реактив Гриньяра добавляли к смеси, состоящей из 2-амино-4,6-дихлор-пиримидин-5-карбальдегида (5,00 г) и дегидратированного тетрагидрофурана (100 мл), при охлаждении на бане с сухим льдом и ацетоном в течение трех часов с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов. Воду (100 мл) добавляли к реакционной смеси и баню с сухим льдом и ацетоном убирали. Насыщенный раствор хлорида аммония (200 мл) добавляли к реакционной смеси. Затем добавляли этилацетат (200 мл) и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли. Органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (5,06 г, 78%) в виде твердого вещества. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

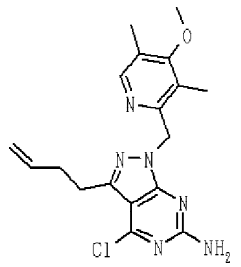
2) 1-(2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)пент-4-ен-1-он



Смесь, состоящую из полученного выше неочищенного 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)пент-4-ен-1-ола (5,06 г), 1,2-дихлорэтана (300 мл) и диоксида марганца (20,15 г), кипятили с обратным холодильником в течение 15 часов. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционный раствор фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (1,22 г, 24,3%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,48 (2H, дд), 2,94 (2H, т), 5,01-5,06 (1H, м), 5,10 (1H, ддд), 5,41 (2H, с), 5,93-5,80 (1H, м).

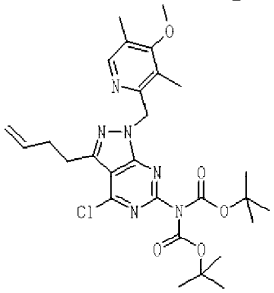
3) 3-Бут-3-ен-1-ил-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Указанное в заголовке соединение (4,40 г, 59%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как на стадии 5) примера 1, используя 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)пент-4-ен-1-он (4,92 г) и гидрохлорид [(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]гидразина стадии 4) примера 1 (8,72 г), при охлаждении на ледяной бане.

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,15 (3H, с), 2,19 (3H, с), 2,35-2,42 (2H, м), 2,87-2,93 (2H, м), 3,70 (3H, с), 4,91-4,96 (1H, м), 4,99-5,06 (1H, м), 5,37 (2H, с), 5,89-5,78 (1H, м), 7,17 (2H, с), 8,02 (1H, с).

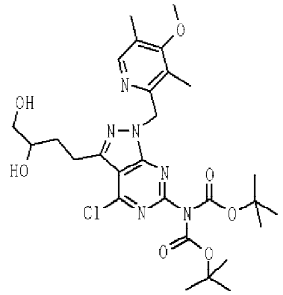
4) Ди-трет-бутил {3-бут-3-ен-1-ил-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат



Указанное в заголовке соединение (6,78 г, 100%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как на стадии 6) примера 1, используя полученный выше 3-бут-3-ен-1-ил-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-амин (4,40 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (15,46 г).

ESI-MC m/z: 573 $(M+H)^+$.

5) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(3,4-дигидроксибутил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат

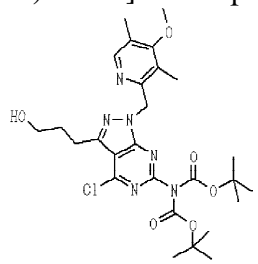


Тетроксид осмия (21 мг) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше 3-(3-бутенил)-6-ди(трет-бутоксикарбонил)амино-4-хлор-1-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (4,78 г), N-метилморфолин-N-оксида (5,04 г), тетрагидрофурана (60 мл), ацетона (60 мл) и воды (60 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение пяти часов. Этилацетат (300 мл) и 10% раствор тиосульфата натрия (500 мл) добавляли к реакционной смеси с последующим дополнительным перемешиванием в течение 30 минут. Реакционную смесь разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли.

Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (4,60 г, 91%) в виде твердого вещества. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,41 (18H, с), 1,98 (2H, дд), 2,20 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,08 (1H, д), 3,27 (2H, т), 3,45-3,51 (1H, м), 3,58-3,64 (1H, м), 3,73-3,76 (4H, м), 5,59-5,69 (2H, м), 8,03 (1H, с).

6) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(3-гидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат

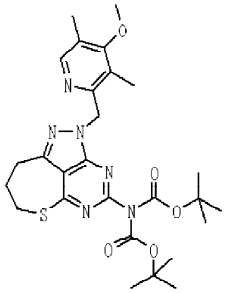


Указанное в заголовке соединение (128 мг, 60%) получали в виде масла таким же способом, как на стадии 8) примера 1, используя полученный выше 6-ди(трет-бутоксикарбонил)амино-4-хлор-3-(3,4-дигидроксибутил)-1-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (225 мг) и периодат натрия (396 мг), при охлаждении на ледяной бане.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,41 (18H, с), 2,04-2,11 (2H, м), 2,19 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,23 (2H, т), 3,70-3,73 (2H, м), 3,74 (3H, с), 5,65 (2H, с), 8,04 (1H, с).

ESI-MC m/z: 577 $(M+H)^+$.

7) Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



Триэтиламин (0,12 мл), п-толуолсульфонилхлорид (152 мг) и 4-диметиламинопиридин (1 мг) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {4-хлор-3-(3-гидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-ил}имидодикарбоната (64 мг) и дегидратированного дихлорметана (3 мл), при охлаждении на ледяной бане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь разделяли водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. N,N-Диметилформамид (1 мл) и тиоацетат калия (25 мг) добавляли к полученному остатку, и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 15 минут. После подтверждения того, что реакция закончилась, реакционную смесь разделяли водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-

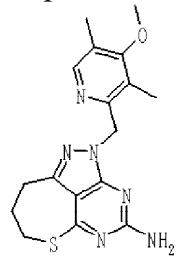
гексан) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 55%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,39 (18H, с), 2,21 (3H, с), 2,26 (3H, с), 2,46 (2H, дт), 3,22-3,25 (4H, м), 3,73 (3H, с), 5,62 (2H, с), 8,17 (1H, с).

ESI-МС m/z: 557 $(M+H)^+$.

Пример 22

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (28 мг, 62%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбонат со стадии 7) примера 21 (71 мг), при охлаждении на ледяной бане.

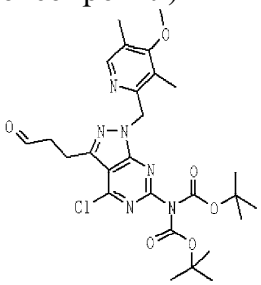
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,26 (3H, с), 2,37-2,43 (2H, м), 3,11 (2H, т), 3,18 (2H, т), 3,74 (3H, с), 5,16 (2H, с), 5,46 (2H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-МС m/z: 357 $(M+H)^+$.

Пример 23

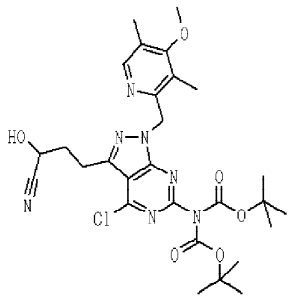
Ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат

1) Ди-трет-бутил {4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(3-оксопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат



Неочищенный продукт указанного в заголовке соединения (4,34 г, 100%) получали таким же способом, как на стадии 1) примера 3, используя ди-трет-бутил {4-хлор-3-(3,4-дигидроксибутил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат со стадии 5) примера 21 (4,60 г) и периодат натрия (1,95 г), при охлаждении на ледяной бане. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

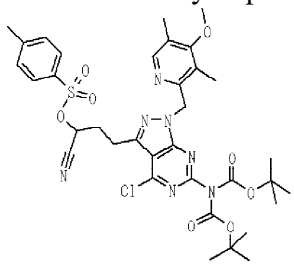
2) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(3-циано-3-гидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат



Неочищенный продукт, содержащий указанное в заголовке соединение (1,99 г), получали таким же способом, как на стадии 2) примера 3, используя полученный выше ди-трет-бутил {4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(3-оксопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат (1,55 г) и триметилсилилцианид (0,416 мл), при охлаждении на ледяной бане. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

ESI-MC m/z: 602 $(M+H)^+$.

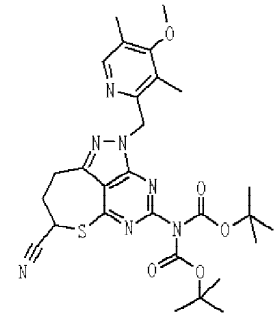
3) 3-{6-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-1-цианопропил 4-метилбензолсульфонат



Указанное в заголовке соединение (2,32 г, 93%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как на стадии 3) примера 3, используя полученный выше неочищенный ди-трет-бутил {4-хлор-3-(3-циано-3-гидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил} имидодикарбонат (1,99 г) и п-толуолсульфонилхлорид (945 мг).

ESI-MC m/z: 756 $(M+H)^+$.

4) Ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



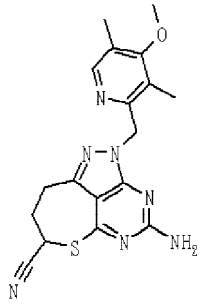
Указанное в заголовке соединение (1,49 г, 84%) получали в виде масла таким же способом, как на стадии 4) примера 3, используя полученный выше 3-{6-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-хлор-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-1-цианопропил 4-метилбензолсульфонат (2,32 г) и моногидрат бисульфида натрия (273 мг), при охлаждении на ледяной бане.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,44 (18H, с), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,61-2,68 (1H, м), 2,84-2,92 (1H, м), 3,42-3,59 (2H, м), 3,74 (3H, с), 4,32 (1H, д), 5,65 (2H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 582 $(M+H)^+$.

Пример 24

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-7-карбонитрил



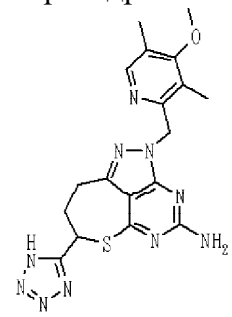
Указанное в заголовке соединение (21,6 мг, 81%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат со стадии 4) примера 23 (53 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,51-2,61 (1H, м), 2,75-2,85 (1H, м), 3,28-3,45 (2H, м), 3,76 (3H, с), 4,25 (1H, д), 5,34 (2H, шир.с), 5,48 (2H, с), 8,22 (1H, с).

ESI-MC m/z: 382 $(M+H)^+$.

Пример 25

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7-(1H-тетразол-5-ил)-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



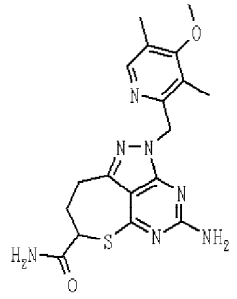
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната со стадии 4) примера 23 (53 мг), N,N-диметилформамида (1 мл), триэтиламингидрохлорида (14,5 мг) и азида натрия (6,8 мг), укупоривали в пробирке и нагревали при перемешивании при температуре бани 105°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор разделяли этилацетатом и 0,1 N раствором гидроксида натрия. Водный слой подкисляли 0,1 N раствором хлороводородной кислоты с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали водой и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Добавляли к полученному остатку дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол-нижний слой воды) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 19%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,09 (3H, с), 2,18 (3H, с), 2,64-3,13 (4H, м), 3,66 (3H, с), 4,57-4,85 (1H, м), 5,29 (2H, с), 8,03 (1H, с).

ESI-MC m/z: 425 $(M+H)^+$.

Пример 26

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-7-карбоксамид



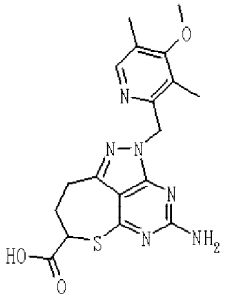
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната со стадии 4) примера 23 (53 мг) и концентрированной хлороводородной кислоты (1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (9,7 мг, 35%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,17 (3H, с), 2,21 (3H, с), 2,96-3,00 (2H, м), 3,71 (3H, с), 4,18 (1H, д), 5,32 (1H, д), 5,37 (1H, д), 6,76 (2H, с), 7,32 (1H, с), 7,73 (1H, с), 8,07 (1H, с).

ESI-MC m/z: 400 $(M+H)^+$.

Пример 27

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-7-карбоновая кислота

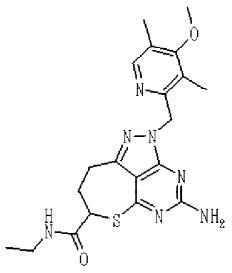


Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {7-циано-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната со стадии 4) примера 23 (745 мг) и концентрированной хлороводородной кислоты (30 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение четырех суток. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и затем нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Добавляли к смеси уксусную кислоту (4 мл) с последующим охлаждением на ледяной бане в течение 30 минут. Осадок собирали фильтрованием и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 82%) в виде твердого вещества.

ESI-MC m/z: 401 $(M+H)^+$.

Пример 28

4-Амино-N-этил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-7-карбоксамид



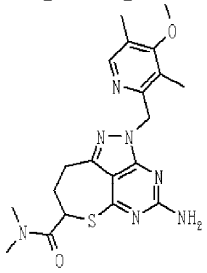
Указанное в заголовке соединение (22,3 г, 68%) получали в виде белого твердого вещества таким же способом, как в примере 9, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-7-карбоновую кислоту примера 27 (32 мг) и этиламингидрохлорид (14 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, т), 2,22 (3H, с), 2,26 (3H, с), 2,64-2,71 (2H, м), 3,02 (1H, дт), 3,17 (1H, дт), 3,24-3,33 (2H, м), 3,75 (3H, с), 4,05 (1H, т), 5,42 (3H, с), 7,11-7,20 (1H, м), 8,12 (1H, с).

ESI-MC m/z: 428 $(M+H)^+$.

Пример 29

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N,N-диметил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-7-карбоксамид



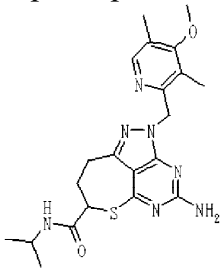
Указанное в заголовке соединение (22,6 мг, 66%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 9, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-7-карбоновую кислоту примера 27 (32 мг) и диметиламингидрохлорид (14 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,51-2,63 (1H, м), 2,77-2,85 (1H, м), 2,93-3,01 (1H, м), 3,02 (3H, с), 3,16 (3H, с), 3,23-3,31 (1H, м), 3,74 (3H, с), 4,39 (1H, д), 5,27 (9H, шир.с), 5,43 (1H, д), 5,49 (1H, д), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 428 $(M+H)^+$.

Пример 30

4-Амино-N-изопропил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-7-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (27,1 мг, 77%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 9, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-7-карбоновую кислоту примера 27 (32 мг) и изопропиламин (0,014 мл).

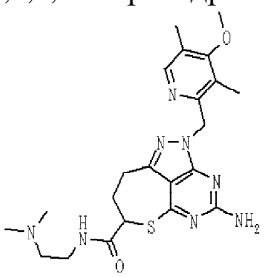
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, д), 1,16 (3H, д), 2,23 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,58-2,78 (2H, м),

2,96-3,08 (1H, м), 3,12-3,23 (1H, м), 3,76 (3H, с), 3,98-4,09 (2H, м), 5,42 (2H, с), 6,95 (1H, д), 8,12 (1H, с).

ESI-MC m/z: 442 $(M+H)^+$.

Пример 31

4-Амино-N-[2-(диметиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-7-карбоксамид



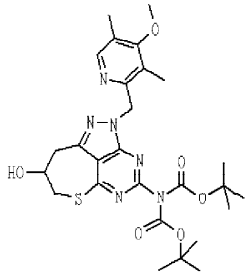
Указанное в заголовке соединение (20,0 мг, 49%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 9, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-7-карбоновую кислоту примера 27 (32 мг) и N,N-диэтилэтилендиамин (18 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,41 (3H, с), 2,50 (3H, с), 2,70-2,82 (2H, м), 2,94 (6H, с), 3,04-3,40 (6H, м), 3,56-3,75 (2H, м), 4,14 (3H, с), 4,75 (2H, д), 5,72 (2H, с), 8,55 (1H, с).

ESI-MC m/z: 471 $(M+H)^+$.

Пример 32

Ди-трет-бутил {8-гидрокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



Раствор метансульфонилхлорида (73 мкл) в дегидратированном дихлорметане добавляли по каплям к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2,3-дигидроксипропил)-1-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-ил}имидодикарбоната со стадии 7) примера 1 (510 мг), 2,4,6-коллидина (1,15 мл) и дегидратированного дихлорметана (17 мл), при охлаждении на ледяной бане и затем смесь перемешивали в течение 15 часов. Добавляли к реакционной смеси 0,5 N хлороводородную кислоту с последующим экстрагированием смеси хлороформом. Органический слой промывали водой и затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл). Моногидрат бисульфида натрия (76 мг) добавляли при охлаждении на ледяной бане с последующим перемешиванием в течение 20 минут. Карбонат калия (142 мг) добавляли к реакционной смеси и ледяную баню убирали. Смесь перемешивали в течение одного часа и затем нагревали до 50°C, после чего нагревали при перемешивании в течение двух часов. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном

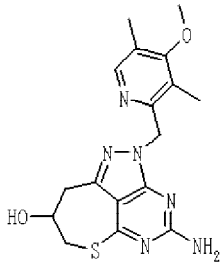
давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (453 мг, 92%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,44 (18H, с), 2,22 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,29-3,41 (2H, м), 3,42-3,56 (2H, м), 3,73 (3H, с), 4,55-4,64 (1H, м), 5,60 (1H, д), 5,64 (1H, д), 8,15 (1H, с).

ESI-MC m/z: 573 $(M+H)^+$.

Пример 33

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ол



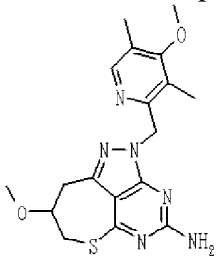
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-гидрокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 32 (40 мг), дихлорметана (1 мл), 4 N раствора хлороводородной кислоты в диоксане (0,5 мл) и метанола (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение двух суток. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (12,5 мг, 48%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,19-3,45 (4H, м), 3,74 (3H, с), 4,49-4,50 (1H, м), 5,33 (2H, шир.с), 5,44 (2H, с), 8,17 (1H, с).

ESI-MC m/z: 373 $(M+H)^+$.

Пример 34

8-Метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Гидрид натрия (6,7 мг) добавляли к смеси ди-трет-бутил {8-гидрокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 32 (40 мг) и дегидратированного N,N-диметилформамида (1 мл) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли к реакционной смеси метилйодид (6,5 мкл) с последующим перемешиванием в течение 1,5 часов. Затем добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов.

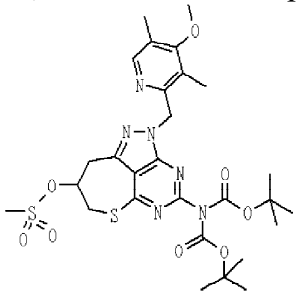
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, 18%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,98 (3H, с), 3,18-3,25 (2H, м), 3,32 (1H, дд), 3,38-3,45 (1H, м), 3,75 (3H, с), 4,48 (1H, дт), 5,44 (1H, д), 5,50 (1H, д), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 387 $(M+H)^+$.

Пример 35

4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илметансульфонат

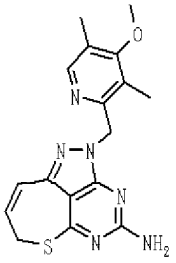


Метансульфонилхлорид (39 мкл) добавляли по каплям к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {8-гидрокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 32 (240 мг), дегидратированного дихлорметана (6 мл) и триэтиламина (88 мкл), при охлаждении на ледяной бане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение двух часов. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционную смесь разбавляли хлороформом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли дихлорметан и гексан и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (253 мг, 93%). Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

ESI-MC m/z: 651 $(M+H)^+$.

Пример 36

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Смесь, состоящую из 4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-8-илметансульфоната примера 35 (65 мг), дегидратированного N,N-диметилформамида (1 мл) и карбоната калия (14 мг), нагревали при перемешивании при 70°C в течение шести часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли

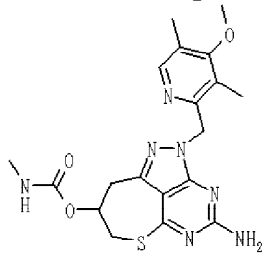
дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (12,9 мг, 36%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,72 (2H, д), 3,75 (3H, с), 5,51 (2H, с), 6,30 (1H, дт), 6,81 (1H, д), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 355 $(M+H)^+$.

Пример 37

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илметилкарбамат



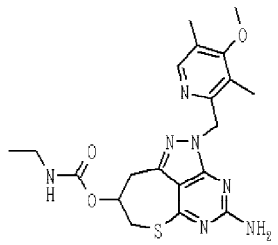
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-гидрокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 32 (40 мг), дегидратированного дихлорметана (1 мл), пиридина (11 мкл) и трифосгена (8,7 мг), перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение трех часов. Добавляли к реакционной смеси 2 N раствор метиламина в тетрагидрофуране (0,6 мл). Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение 17 часов. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционную смесь разбавляли хлороформом и промывали водой. Водный слой экстрагировали хлороформом, и затем объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (6,6 мг, 22%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,78 (3H, д), 3,27-3,40 (3H, м), 3,55 (1H, дд), 3,75 (3H, с), 4,97-5,02 (1H, м), 5,19 (2H, шир.с), 5,42 (1H, д), 5,47 (1H, д), 8,08 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 430 $(M+H)^+$.

Пример 38

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илэтилкарбамат



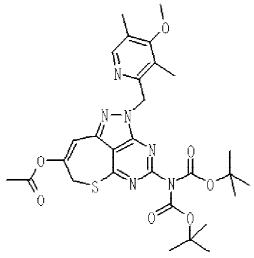
Указанное в заголовке соединение (18,5 мг, 40%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 37, используя ди-трет-бутил {8-гидрокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 32 (60 мг), трифосген (13 мг) и 2 N раствор этиламина в тетрагидрофуране (0,25 мл), при охлаждении на ледяной бане.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, т), 2,23 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,16-3,24 (2H, м), 3,28-3,37 (3H, м), 3,54 (1H, дд), 3,75 (3H, с), 5,09-5,15 (1H, м), 5,25-5,52 (4H, м), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 444 $(M+H)^+$.

Пример 39

4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илацетат



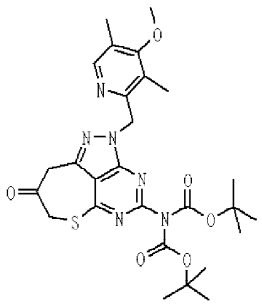
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-гидрокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 32 (778 мг), диметилсульфоксида (10 мл) и уксусного ангидрида (1 мл), перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 12 часов. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (507 мг, 61%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,43 (18H, с), 2,21 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,90 (2H, с), 5,67 (2H, с), 6,70 (1H, с), 8,14 (1H, с).

ESI-MC m/z: 613 $(M+H)^+$.

Пример 40

Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат

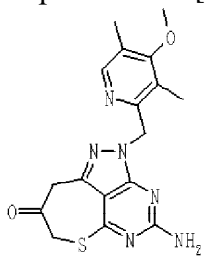


Смесь 4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илацетата примера 39 (507 мг), метанола (12 мл) и карбоната калия (57 мг) перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 30 минут. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, добавляли к реакционной смеси насыщенный раствор хлорида аммония с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 91%) в виде масла.

ESI-MC m/z: 571 $(M+H)^+$.

Пример 41

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,9-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8(7H)-он



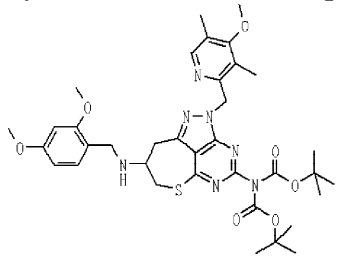
Указанное в заголовке соединение (21,7 мг, 75%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (43 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,80 (2H, с), 4,12-4,13 (1H, м), 4,12 (1H, с), 5,24 (1H, шир.с), 5,48 (2H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 371 $(M+H)^+$.

Пример 42

Ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбонат



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}

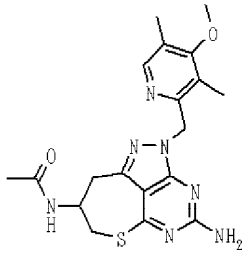
имидодикарбоната примера 40 (170 мг), дихлорэтана (2 мл), уксусной кислоты (0,034 мл) и 2,4-диметоксибензиламина (0,073 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (126 мг) и смесь перемешивали в течение двух часов. Триацетоксиборогидрид натрия (63 мг) добавляли к реакционной смеси с последующим дополнительным перемешиванием в течение одного часа. Метанол (три капли) добавляли по каплям к реакционной смеси, и затем смесь разделяли хлороформом и 0,5 N раствором гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали хлороформом, и затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, 50%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,43 (18H, с), 2,21 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,19-3,36 (4H, м), 3,43-3,48 (1H, м), 3,72 (3H, с), 3,78 (6H, с), 5,60 (2H, с), 6,41-6,44 (2H, м), 7,12 (1H, д), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 722 $(M+H)^+$.

Пример 43

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетамид



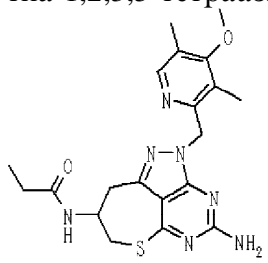
Ацетилхлорид (18 мкл) добавляли по каплям к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 42 (36 мг), пиридина (40 мкл) и дегидратированного дихлорметана (0,7 мл), при охлаждении на ледяной бане. Ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение трех часов. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и затем промывали 0,2 N раствором хлороводородной кислоты. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли дихлорметан (1 мл) и 1,3-диметоксибензол (12 мкл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в хлороформе и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг, 76%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,96 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,19 (1H, дд), 3,38 (1H, дд), 3,43-3,51 (2H, м), 3,75 (3H, с), 4,76-4,84 (1H, м), 5,21 (2H, шир.с), 5,40 (1H, д), 5,45 (1H, д), 6,37 (1H, д), 8,13 (1H, с).

ESI-MC m/z: 414 $(M+H)^+$.

Пример 44

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетамид



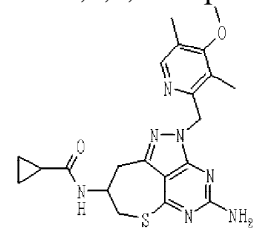
Указанное в заголовке соединение (14,6 мг, 68%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 43, используя ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 42 (36 мг) и пропионилхлорид (0,022 мл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, т), 2,20 (2H, дд), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,21 (1H, дд), 3,36 (1H, дд), 3,44 (1H, д), 3,57 (1H, дд), 3,77 (3H, с), 4,75-4,81 (1H, м), 5,18 (1H, д), 5,39 (1H, д), 5,53 (1H, д), 6,89 (1H, д), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 428 $(M+H)^+$.

Пример 45

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}циклопропанкарбоксамид



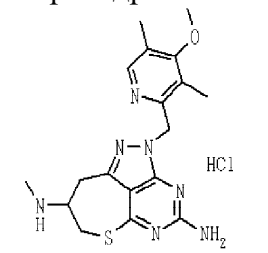
Указанное в заголовке соединение (12 мг, 55%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 43, используя ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 42 (36 мг) и циклопропанкарбонилхлорид (22 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,71-0,76 (2H, м), 0,93-0,97 (2H, м), 1,50-1,58 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,32 (3H, с), 3,30-3,49 (2H, м), 3,60 (1H, дд), 3,79 (3H, с), 4,69-4,76 (1H, м), 5,36 (1H, д), 5,58 (1H, д), 7,84 (1H, д), 7,99 (1H, с).

ESI-МС m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 46

Гидрохлорид 2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-метил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамина



Триацетоксиборогидрид натрия (16 мг) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 40 (28 мг),

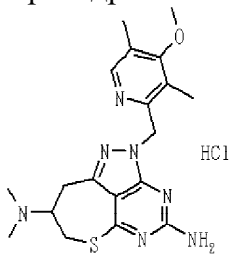
дихлорэтана (0,5 мл), 2 N раствора метиламина в тетрагидрофуране (0,1 мл) и уксусной кислоты (6 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли по каплям к реакционной смеси метанол (три капли) и затем добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией. К полученному твердому веществу добавляли 4 N раствор хлороводородной кислоты в диоксане (20 мкл). Добавляли метанол и диэтиловый эфир и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 28%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,24 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,68 (3H, с), 3,27 (1H, дд), 3,39 (1H, дд), 3,51-3,54 (2H, м), 3,79 (3H, с), 5,46 (2H, с), 8,04 (1H, с).

ESI-MC m/z: 386 $(M+H)^+$.

Пример 47

Гидрохлорид 2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8,N^8-диметил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамина



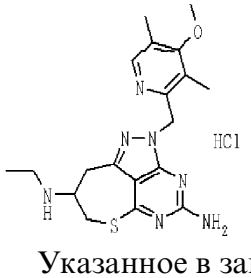
Указанное в заголовке соединение (11,9 мг, 56%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 46, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (28 мг) и 2 N раствор диметиламина в тетрагидрофуране (0,1 мл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,24 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,63 (6H, с), 3,42 (1H, д), 3,49 (1H, дд), 3,63-3,69 (1H, м), 3,78 (3H, с), 5,45 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 400 $(M+H)^+$.

Пример 48

Гидрохлорид N^8-этил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамина



Указанное в заголовке соединение (2,4 мг, 11%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 46, используя 4-ди(трет-бутоксикарбонил)амино-2-(4-метокси-3,5-диметил-пиридин-2-илметил)-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен примера 40 (28 мг) и 2 N раствор этиламина в

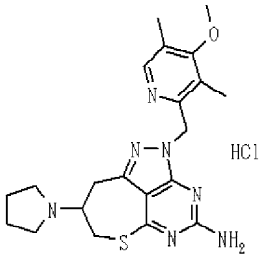
тетрагидрофуране (0,1 мл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,21 (3H, т), 2,24 (3H, с), 2,26 (3H, с), 2,81-3,00 (2H, м), 3,16 (1H, дд), 3,38-3,48 (1H, м), 3,62-3,68 (1H, м), 3,78 (3H, с), 5,45 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 400 $(M+H)^+$.

Пример 49

Гидрохлорид 2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пирролидин-1-ил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амина



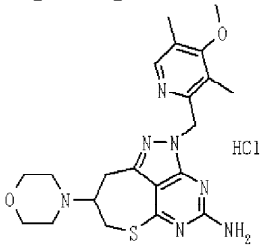
Указанное в заголовке соединение (12,1 мг, 53%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 44, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (28 мг) и пирролидин (8,2 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,91-1,98 (4H, м), 2,24 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,96-3,04 (2H, м), 3,12-3,21 (2H, м), 3,33-3,38 (2H, м), 3,48 (1H, дд), 3,56-3,64 (2H, м), 3,78 (3H, с), 5,43 (1H, д), 5,47 (1H, д), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 50

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-морфолин-4-ил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



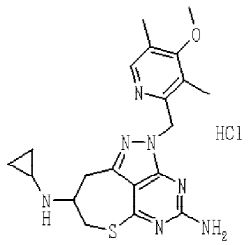
Указанное в заголовке соединение (11,2 мг, 48%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 46, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (28 мг) и морфолин (8,6 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,21 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,53-2,59 (2H, м), 2,65-2,72 (2H, м), 3,14-3,24 (4H, м), 3,34-3,37 (2H, м), 3,64-3,69 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-МС m/z: 442 $(M+H)^+$.

Пример 51

Гидрохлорид N^8-циклопропил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамина



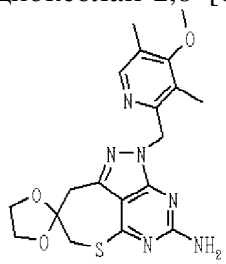
Указанное в заголовке соединение (5,5 мг, 22%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 46, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (28 мг) и пирролидин (6,8 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,21 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,53-2,59 (2H, м), 2,65-2,72 (2H, м), 3,14-3,24 (4H, м), 3,34-3,37 (2H, м), 3,64-3,69 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-МС m/z: 412 $(M+H)^+$.

Пример 52

2'-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2',9'-дигидроспиро[1,3-диоксолан-2,8'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-амин



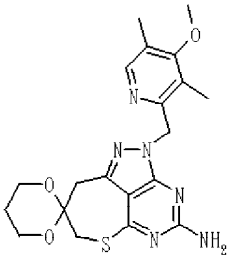
Моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (16 мг) добавляли к смеси, состоящей из 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,9-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8(7H)-она примера 41 (16 мг), этиленгликоля (24 мкл) и толуола (0,5 мл), и затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали, и полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (8,6 мг, 48%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,38 (2H, с), 3,39 (2H, с), 3,74 (3H, с), 4,06-4,09 (4H, м), 5,11 (2H, с), 5,44 (2H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 415 $(M+H)^+$.

Пример 53

2'-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2',9'-дигидроспиро[1,3-диоксан-2,8'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-амин



Указанное в заголовке соединение (5,1 мг, 28%) получали в виде твердого вещества

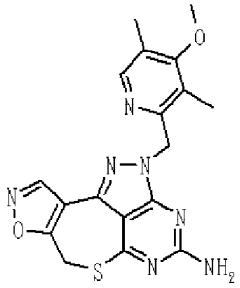
таким же способом, как в примере 52, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,9-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8(7H)-он примера 41 (16 мг) и 1,3-пропандиол (31 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,61-1,70 (1H, м), 1,85-1,96 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,44 (2H, с), 3,55 (2H, с), 3,74 (3H, с), 3,96-4,02 (4H, м), 5,06 (2H, с), 5,44 (2H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 429 $(M+H)^+$.

Пример 54

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-8-окса-6-тиа-1,2,3,5,9-пентаазабензо[cd]циклопента[h]азулен-4-амин



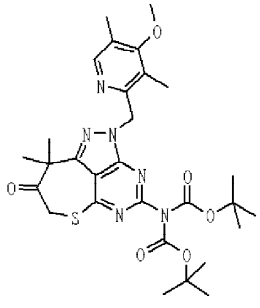
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната примера 40 (40 мг), диметилового ацеталя диметилформамида (56 мкл) и толуола (0,5 мл), нагревали при перемешивании при 80°C в течение одного часа. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Этанол (0,5 мл) и гидроксиламингидрохлорид (9 мг) добавляли к полученному остатку, и смесь нагревали при перемешивании при 80°C в течение четырех часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в хлороформе и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (15,1 мг, 55%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,17 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,73 (3H, с), 4,74 (2H, с), 5,48 (2H, с), 7,07 (2H, с), 8,05 (1H, с), 8,97 (1H, с).

ESI-МС m/z: 396 $(M+H)^+$.

Пример 55

Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-9,9-диметил-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



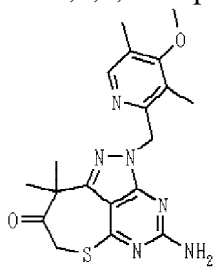
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната примера 40 (86 мг), метилйодида (38 мкл), карбоната калия (83 мг) и дегидратированного диметилсульфоксида (1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли к реакционной смеси насыщенный раствор хлорида аммония с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 31%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,44 (18H, с), 1,63 (6H, с), 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,90 (2H, с), 5,67 (2H, с), 8,11 (1H, с).

ESI-МС m/z: 599 $(M+H)^+$.

Пример 56

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-9,9-диметил-2,9-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8(7H)-он



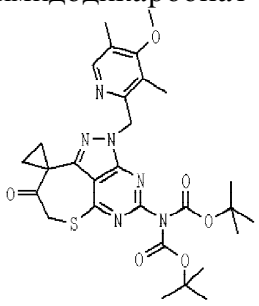
Указанное в заголовке соединение (12,3 мг, 66%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-9,9-диметил-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 55 (28 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,57 (6H, с), 2,23 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,82 (2H, с), 5,25 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 8,17 (1H, с).

ESI-МС m/z: 399 $(M+H)^+$.

Пример 57

Ди-трет-бутил {2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8'-оксо-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбонат



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната примера 40 (40 мг), дибромэтана (9,1 мкл), карбоната калия (28,7 мг) и диметилсульфида (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 38 часов. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим

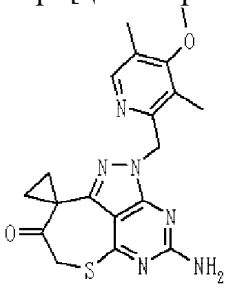
экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 50%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,45 (18H, с), 1,77-1,81 (2H, м), 1,89-1,93 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,94 (2H, с), 5,59 (2H, с), 8,10 (1H, с).

ESI-MC m/z: 597 $(M+H)^+$.

Пример 58

4'-Амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'(7'H)-он



Указанное в заголовке соединение (12,0 мг, 86%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8'-оксо-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбонат примера 57 (21 мг).

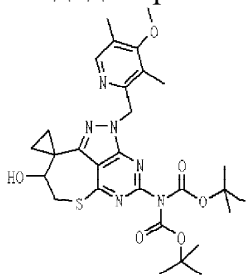
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,70-1,73 (2H, м), 1,81-1,85 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,87 (2H, с), 5,26 (2H, шир.с), 5,42 (2H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 397 $(M+H)^+$.

Пример 59

N-{4'-Амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-ил}ацетамид

1) Ди-трет-бутил {8'-гидрокси-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбонат

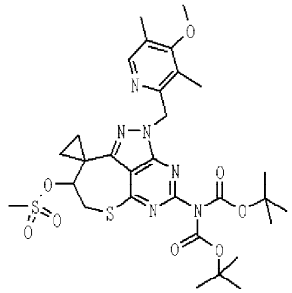


Борогидрид натрия (19 мг) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8'-оксо-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбоната примера 57 (100 мг) и метанола (4 мл), при охлаждении на ледяной бане и затем смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (91 мг, 91%) в виде масла.

ESI-MC m/z: 599 $(M+H)^+$.

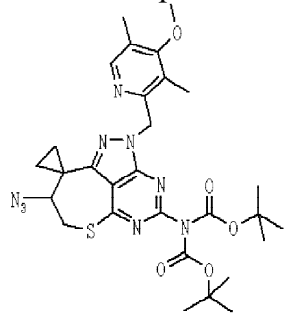
2) 4'-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-илметансульфонат



Метансульфонилхлорид (14 мкл) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше неочищенного ди-трет-бутил {8'-гидрокси-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил}имидодикарбоната (91 мг), триэтиламина (42 мкл) и дихлорметана (4 мл), при охлаждении на ледяной бане. Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение трех часов. Реакционный раствор опять охлаждали на ледяной бане и добавляли метансульфонилхлорид (6 мкл). Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в течение четырех часов. Реакционный раствор промывали водой, и затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (115 мг) в виде масла. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

ESI-MC m/z: 677 $(M+H)^+$.

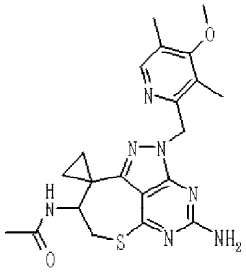
3) Ди-трет-бутил {8'-азидо-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбонат



Смесь, состоящую из полученного выше неочищенного 4'-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-илметансульфоната (33 мг), азида натрия (37 мг) и N-метилпирролидона (0,5 мл), нагревали при перемешивании при 80°C в течение трех часов. После охлаждения до комнатной температуры 0,2 N раствор гидроксида натрия добавляли к реакционной смеси с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли (30 мл) и затем сушили над сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта указанного в заголовке соединения (35 мг) в виде масла. Полученное соединение непосредственно использовали в следующей реакции без очистки.

4) N-{4'-Амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-ил}ацетамид



Трифенилфосфин (22 мг) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше неочищенного ди-трет-бутил {8'-азидо-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбоната (35 мг), тетрагидрофурана (0,9 мл) и воды (0,1 мл), и затем смесь нагревали при перемешивании при 50°C в течение трех часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли к реакционной смеси воду (3 мл) и 1 N раствор хлороводородной кислоты (0,6 мл) с последующей промывкой этилацетатом. К полученному водному слою добавляли 1 N раствор гидроксида натрия (1,2 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дегидратированный дихлорметан (0,5 мл), пиридин (18 мкл) и уксусный ангидрид (16 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в хлороформе и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 мг, 17%) в виде твердого вещества.

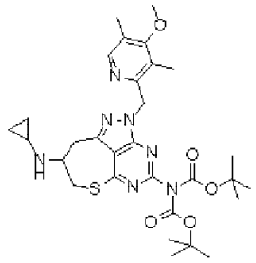
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,97-1,05 (2H, м), 1,09-1,15 (1H, м), 1,70-1,76 (1H, м), 1,99 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,32 (3H, с), 3,46 (1H, дд), 3,71 (1H, д), 3,76 (3H, с), 3,85 (1H, т), 5,10 (2H, с), 5,35 (1H, д), 5,43 (1H, д), 6,39 (1H, д), 8,13 (1H, с).

ESI-MC m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 60

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-циклопропилацетамид

1) Ди-трет-бутил {8-(циклопропиламино)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбонат

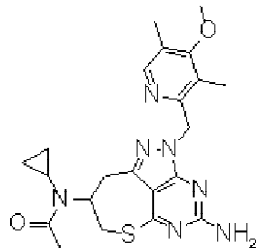


Цианборогидрид натрия (1,89 г) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 40 (5,71 г), метанола (50 мл), тетрагидрофурана (25 мл), циклопропиламина (1,04 мл) и уксусной кислоты (1,72 мл), при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в этилацетате, после чего раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,91 г, 97%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,32-0,56 (4H, м), 1,44 (18H, с), 2,17-2,21 (1H, м), 2,21 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,24-3,43 (4H, м), 3,69-3,64 (1H, м), 3,73 (3H, с), 5,62 (2H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 612 $(M+H)^+$.

2) N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-циклопропилацетамид



Ацетилхлорид (14 мкл) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше ди-трет-бутил {8-(циклопропиламино)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната (100 мг), дихлорметана (2 мл) и триэтиламина (42 мкл), при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (4 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия при охлаждении льдом с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 75%) в виде масла.

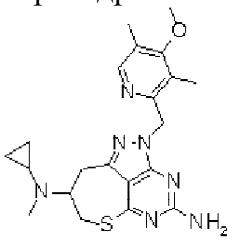
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,76-1,00 (4H, м), 2,21 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,71-2,76

(1H, м), 2,97 (1H, д, J=15,9 Гц), 3,14 (1H, д, J=16,6 Гц), 3,74 (3H, с), 3,88-3,99 (2H, м), 4,38-4,33 (1H, м), 5,16 (2H, с), 5,45 (2H, дд, J=26,4, 15,1 Гц), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 454 $(M+H)^+$.

Пример 61

N^8-Циклопропил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-метил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



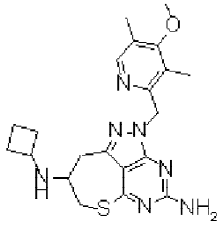
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-(циклопропиламино)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 60 (400 мг), метанола (2 мл), 35% раствора формалина (111 мкл), уксусной кислоты (156 мкл) и молекулярных сит 3А, перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли цианборогидрид натрия (163 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Молекулярные сита отделяли фильтрованием, и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, и раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия при охлаждении льдом с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (233 мг, 84%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,38-0,52 (4H, м), 1,85-1,90 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,40 (3H, с), 3,12-3,36 (4H, м), 3,55-3,49 (1H, м), 3,74 (3H, с), 5,19 (2H, с), 5,42 (1H, д, J=15,1 Гц), 5,49 (1H, д, J=15,4 Гц), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 62

N^8-Циклобутил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



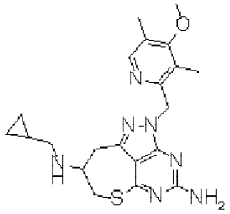
Триацетоксиборогидрид натрия (16 мг) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-

тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 40 (34 мг), дихлорэтана (0,7 мл), циклобутиламина (15 мкл) и уксусной кислоты (10 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Метанол (три капли) добавляли по каплям к реакционной смеси и затем добавляли 1 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией. Полученное масло растворяли в диоксане, после чего раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6,3 мг, 25%) в виде бесцветного аморфного вещества.

ESI-MC m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 63

N^8-(Циклопропилметил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин

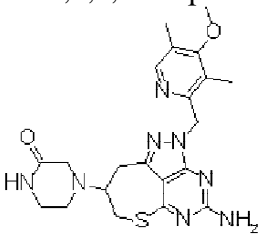


Указанное в заголовке соединение (6,0 мг, 24%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг) и циклопропилметиламин (17 мг).

ESI-MC m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 64

4-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}пиперазин-2-он

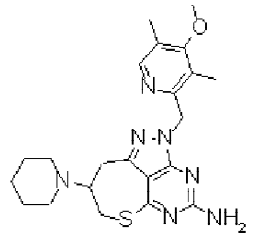


Указанное в заголовке соединение (5,2 мг, 19%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг) и 2-пиперидинон (18 мг).

ESI-MC m/z: 455 $(M+H)^+$.

Пример 65

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пиперидин-1-ил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



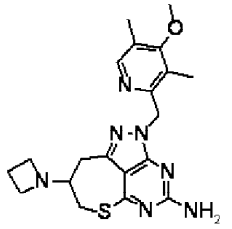
Указанное в заголовке соединение (13,7 мг, 52%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг) и пиперидин (18 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,57-1,65 (2H, м), 1,68-1,82 (4H, м), 2,93-3,07 (4H, м), 3,38-3,45 (1H, м), 3,51 (1H, дд, J=15,3, 7,2 Гц), 3,64-3,67 (2H, м), 3,78 (3H, с), 5,43-5,47 (2H, м), 8,06 (1H, с).

ESI-МС m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 66

8-Азетидин-1-ил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



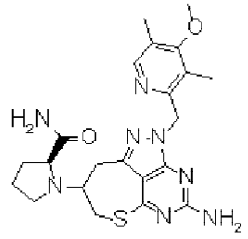
Указанное в заголовке соединение (18,5 мг, 75%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг), азетидингидрохлорид (17 мг) и триэтиламин (17 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,26 (4H, д, J=9,8 Гц), 2,32-2,43 (2H, м), 3,05-3,13 (1H, м), 3,40-3,48 (1H, м), 3,79 (3H, с), 3,88-3,97 (1H, м), 3,97-4,07 (1H, м), 5,46 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-МС m/z: 412 $(M+H)^+$.

Пример 67

1-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-L-пролинамид

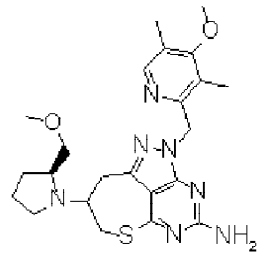


Указанное в заголовке соединение (12,3 мг, 43%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг) и амид (S)-пирролидинкарбоновой кислоты (17 мг).

ESI-МС m/z: 469 $(M+H)^+$.

Пример 68

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-[(2S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин

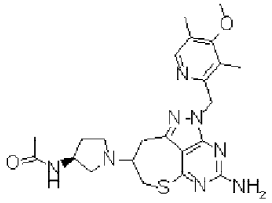


Указанное в заголовке соединение (11,0 мг, 39%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг) и (S)-2-метоксиметилпирролидин (24 мкл).

ESI-MC m/z: 470 $(M+H)^+$.

Пример 69

N-[(3S)-1-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}пирролидин-3-ил]ацетамид



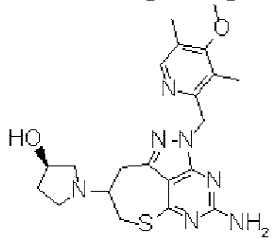
Указанное в заголовке соединение (22,6 мг, 78%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг) и (3S)-(-)-3-ацетамидопирролидин (24 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,86-1,90 (2H, м), 1,90-1,93 (1H, м), 2,23-2,28 (6H, м), 2,29-2,39 (1H, м), 2,94-3,10 (1H, м), 3,11-3,26 (1H, м), 3,33-3,39 (2H, м), 3,45-3,54 (2H, м), 3,62-3,67 (2H, м), 3,66 (3H, с), 3,80 (3H, с), 4,29-4,38 (1H, м), 5,43-5,50 (2H, м), 8,07 (1H, с).

ESI-MC m/z: 483 $(M+H)^+$.

Пример 70

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



Указанное в заголовке соединение (17,4 мг, 65%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (34 мг) и (R)-(+)-3-

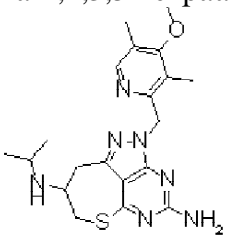
пирролидинол (19 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,87-1,96 (1H, м), 2,07-2,21 (1H, м), 3,03-3,18 (2H, м), 3,18-3,27 (1H, м), 3,32-3,40 (4H, м), 3,51-3,61 (3H, м), 3,70-3,76 (1H, м), 3,78 (3H, с), 4,42-4,48 (1H, м), 5,46 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 442 $(M+H)^+$.

Пример 71

N^8-Изопропил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



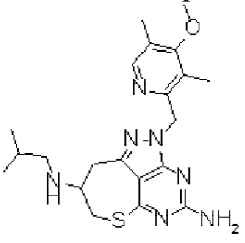
Изопропиламин (5,5 мкл) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 40 (30 мг), метанола (0,4 мл), тетрагидрофурана (0,2 мл) и уксусной кислоты (12 мкл), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Раствор цианборогидрида натрия (10 мг) в метаноле (0,4 мл) добавляли к реакционной смеси с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и к полученному остатку добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Дихлорметан (1 мл) и трифторуксусную кислоту (0,25 мл) добавляли к полученному остатку, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение пяти часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на NH силикагеле (хлороформ-метанол). Полученное масло растворяли в диоксане, после чего раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6,3 мг, 29%) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,08 (3H, д, J=4,2 Гц), 1,10 (3H, д, J=4,2 Гц), 2,24 (6H, с), 2,99-3,07 (2H, м), 3,23 (1H, дд, J=16,8, 3,4 Гц), 3,32-3,38 (1H, м), 3,52-3,57 (1H, м), 3,78 (3H, с), 5,44 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-MC m/z: 414 $(M+H)^+$.

Пример 72

N^8-Изобутил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



Указанное в заголовке соединение (19,9 мг, 88%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-

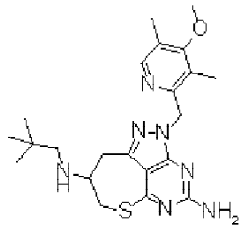
тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и изобутиламин (7,9 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,92 (6H, дд, J=6,7, 2,6 Гц), 1,69-1,79 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,45 (1H, дд, J=11,3, 6,5 Гц), 2,53 (1H, дд, J=11,3, 7,1 Гц), 3,01-3,10 (1H, м), 3,20-3,39 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,42 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-MC m/z: 428 $(M+H)^+$.

Пример 73

N^8-(2,2-Диметилпропил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



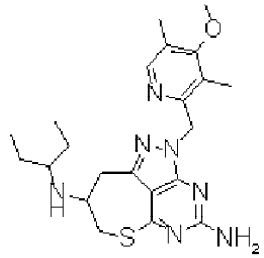
Указанное в заголовке соединение (20,6 мг, 89%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и неопентиламин (9,2 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,90 (9H, с), 2,22 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,38 (1H, д, J=11,3 Гц), 2,50 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,04-3,11 (1H, м), 3,19-3,40 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,42 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 442 $(M+H)^+$.

Пример 74

N^8-(1-Этилпропил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



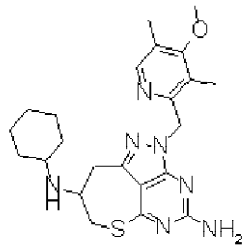
Указанное в заголовке соединение (11,4 мг, 49%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и 1-этилпропиламин (9,2 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,82 (3H, т, J=7,5 Гц), 0,91 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,38-1,53 (4H, м), 2,56 (1H, дт, J=11,8, 5,6 Гц), 3,07 (1H, дд, J=16,8, 8,5 Гц), 3,19 (1H, дд, J=16,8, 3,4 Гц), 3,26-3,38 (2H, м), 3,50-3,56 (1H, м), 3,78 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 442 $(M+H)^+$.

Пример 75

N^8-Циклогексил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



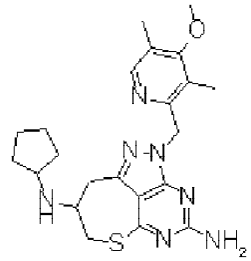
Указанное в заголовке соединение (15,8 мг, 66%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и циклогексиламин (9,0 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,02-1,31 (4H, м), 1,60-1,77 (4H, м), 1,84-1,97 (2H, м), 2,58-2,66 (1H, м), 3,02 (1H, дд, J=16,9, 8,9 Гц), 3,21 (1H, дд, J=16,9, 3,2 Гц), 3,27-3,37 (2H, м), 3,55-3,62 (1H, м), 3,77 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 454 $(M+H)^+$.

Пример 76

N^8-Циклопентил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



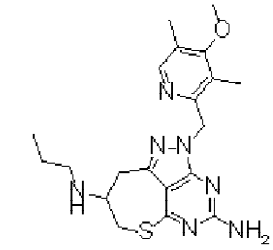
Указанное в заголовке соединение (16,2 мг, 70%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и циклопентиламин (7,7 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,29-1,39 (2H, м), 1,51-1,60 (2H, м), 1,67-1,75 (2H, м), 1,87-1,95 (2H, м), 2,24 (6H, с), 3,04 (1H, дд, J=16,1, 9,9 Гц), 3,21-3,38 (4H, м), 3,44-3,50 (1H, м), 3,77 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 77

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-пропил-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



Указанное в заголовке соединение (15,1 мг, 70%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-

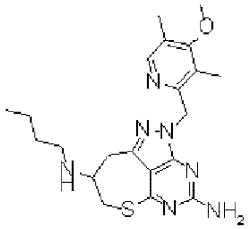
тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и н-пропиламин (6,5 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,93 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,48-1,59 (2H, м), 2,23 (6H, с), 2,55-2,72 (2H, м), 3,05 (1H, дд, J=16,9, 8,8 Гц), 3,21-3,43 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-MC m/z: 414 $(M+H)^+$.

Пример 78

N^8-Бутил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



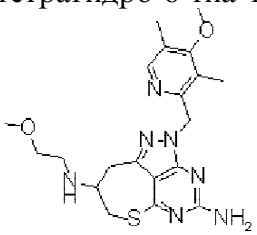
Указанное в заголовке соединение (16,7 мг, 74%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и н-бутиламин (7,8 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,92 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,31-1,41 (2H, м), 1,46-1,54 (2H, м), 2,23 (6H, с), 2,58-2,66 (1H, м), 2,68-2,75 (1H, м), 3,05 (1H, дд, J=16,9, 8,8 Гц), 3,21-3,42 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,42 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-MC m/z: 428 $(M+H)^+$.

Пример 79

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-(2-метоксиэтил)-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



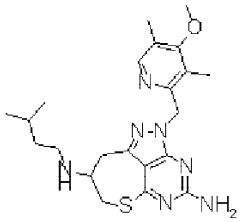
Указанное в заголовке соединение (17,7 мг, 78%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и 2-метоксиэтиламин (6,9 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,23 (3H, с), 2,23 (3H, с), 2,77-2,84 (1H, м), 2,87-2,94 (1H, м), 3,07 (1H, дд, J=16,8, 8,7 Гц), 3,19-3,29 (2H, м), 3,32 (3H, с), 3,34-3,52 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,42 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 430 $(M+H)^+$.

Пример 80

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-(3-метилбутил)-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



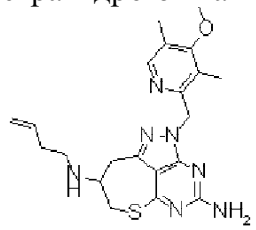
Указанное в заголовке соединение (16,1 мг, 69%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и изоамиламин (9,1 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,88-0,94 (6H, м), 1,36-1,45 (4H, м), 1,55-1,66 (1H, м), 2,24 (6H, с), 2,59-2,67 (1H, м), 2,70-2,77 (1H, м), 3,06 (1H, дд, J=16,8, 8,7 Гц), 3,21-3,44 (4H, м), 3,77 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 442 $(M+H)^+$.

Пример 81

N^8-Бут-3-ен-1-ил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



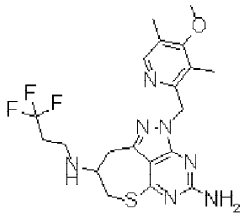
Указанное в заголовке соединение (7,6 мг, 34%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и 1-амино-3-бутенгидрохлорид (8,5 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,23 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,25-2,30 (2H, м), 2,65-2,72 (1H, м), 2,75-2,84 (1H, м), 3,07 (1H, дд, J=16,9, 8,6 Гц), 3,19-3,26 (1H, м), 3,33-3,47 (3H, м), 3,78 (3H, с), 4,96-5,01 (1H, м), 5,02-5,10 (1H, м), 5,43 (2H, с), 5,80 (1H, ддт, J=17,4, 10,3, 6,9 Гц), 8,06 (1H, с).

ESI-МС m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 82

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-(3,3,3-трифторпропил)-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



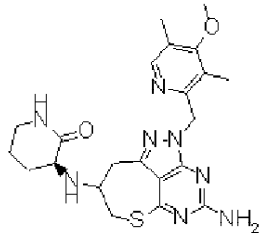
Указанное в заголовке соединение (10,6 мг, 43%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (30 мг) и 3,3,3-трифторпропиламингидрохлорид (11,8 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,24 (6H, с), 2,31-2,44 (2H, м), 2,82-2,89 (1H, м), 2,93-3,01 (1H, м), 3,09 (1H, дд, J=16,9, 8,1 Гц), 3,22 (1H, дд, J=16,9, 3,2 Гц), 3,33-3,37 (2H, м), 3,41-3,47 (1H, м), 3,78 (3H, с), 5,43 (2H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 468 $(M+H)^+$.

Пример 83

(3S)-3-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)пиперидин-2-он



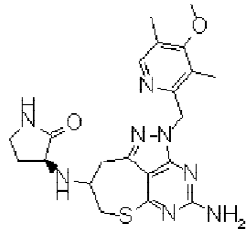
Указанное в заголовке соединение (18,3 мг, 56%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (S)-3-аминопиперидин-2-онгидрохлорид (21 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,55-1,71 (1H, м), 1,77-2,01 (2H, м), 2,18-2,31 (7H, м), 3,12-3,29 (3H, м), 3,40-3,62 (4H, м), 3,68-3,90 (4H, м), 5,44 (2H, с), 8,07 (1H, с), 8,19 (1H, шир.с).

ESI-МС m/z: 469 $(M+H)^+$.

Пример 84

(3S)-3-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)пирролидин-2-он



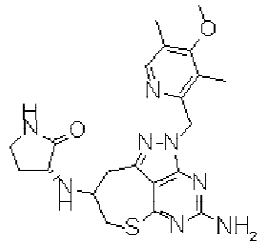
Указанное в заголовке соединение (18,3 мг, 56%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (S)-3-аминопирролидин-2-онгидрохлорид (19 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,84-1,99 (1H, м), 2,24-2,26 (6H, м), 2,44-2,53 (1H, м), 3,12-3,22 (1H, м), 3,26-3,39 (3H, м), 3,40-3,47 (2H, м), 3,68-3,77 (2H, м), 3,79 (3H, с), 3,90-3,97 (1H, м), 5,45 (2H, с), 8,07 (1H, с), 8,12 (1H, шир.с).

ESI-МС m/z: 455 $(M+H)^+$.

Пример 85

(3R)-3-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)пирролидин-2-он



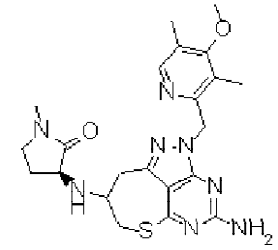
Указанное в заголовке соединение (12,7 мг, 40%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (R)-3-аминопирролидин-2-онгидрохлорид (19 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,84-1,99 (1H, м), 2,24-2,26 (6H, м), 2,44-2,53 (1H, м), 3,12-3,22 (1H, м), 3,26-3,39 (3H, м), 3,40-3,47 (2H, м), 3,68-3,77 (2H, м), 3,79 (3H, с), 3,90-3,97 (1H, м), 5,45 (2H, с), 8,07 (1H, с), 8,12 (1H, шир.с).

ESI-МС m/z: 455 $(M+H)^+$.

Пример 86

(3S)-3-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)-1-метилпирролидин-2-он



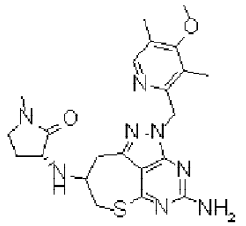
Указанное в заголовке соединение (21,6 мг, 66%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (S)-3-амино-1-метилпирролидин-2-онгидрохлорид (17 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,75-1,90 (1H, м), 2,23-2,26 (6H, м), 2,37-2,46 (1H, м), 2,84 (3H, с), 3,08-3,19 (1H, м), 3,23-3,49 (4H, м), 3,65-3,74 (1H, м), 3,79 (3H, с), 3,87-3,94 (1H, м), 5,44 (2H, с), 8,06 (1H, шир.с), 8,13 (1H, с).

ESI-МС m/z: 469 $(M+H)^+$.

Пример 87

(3R)-3-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)-1-метилпирролидин-2-он



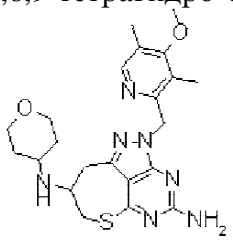
Указанное в заголовке соединение (21,2 мг, 60%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (R)-3-амино-1-метилпирролидин-2-онгидрохлорид (16 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,75-1,90 (1H, м), 2,23-2,26 (6H, м), 2,37-2,46 (1H, м), 2,84 (3H, с), 3,08-3,19 (1H, м), 3,23-3,49 (4H, м), 3,65-3,74 (1H, м), 3,79 (3H, с), 3,87-3,94 (1H, м), 5,44 (2H, с), 8,06 (1H, шир.с), 8,13 (1H, с).

ESI-МС m/z: 469 $(M+H)^+$.

Пример 88

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



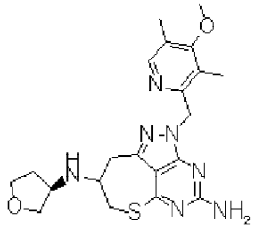
Указанное в заголовке соединение (6,5 мг, 16%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (50 мг), 4-аминотетрагидропирангидрохлорид (36 мг) и триэтиламин (24 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,33-1,49 (2H, м), 1,81 (2H, т, J=12,9 Гц), 2,22 (3H, с), 2,28 (4H, с), 2,79-2,88 (1H, м), 3,11-3,44 (6H, м), 3,62-3,67 (1H, м), 3,74 (3H, с), 3,94-3,99 (2H, м), 5,10 (2H, с), 5,45 (2H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-МС m/z: 456 (M+H).

Пример 89

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



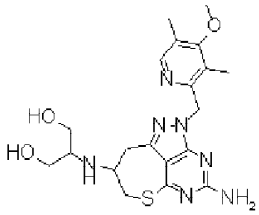
Указанное в заголовке соединение (7,5 мг, 23%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (50 мг), п-толуолсульфонат (R)-3-аминотетрагидрофурана (68 мг) и триэтиламин (24 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,63-1,78 (1H, м), 2,05-2,19 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,12-3,37 (4H, м), 3,46-3,58 (3H, м), 3,74 (3H, с), 3,75-3,96 (3H, м), 5,07 (2H, шир.с), 5,43 (2H, д, J=15,9 Гц), 5,47 (2H, д, J=15,9 Гц), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 442 (M+H).

Пример 90

2-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)пропан-1,3-диол



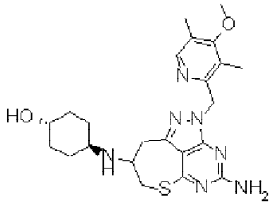
Указанное в заголовке соединение (13,1 мг, 42%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и 2-аминопропан-1,3-диол (13 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,23 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,85-2,90 (1H, м), 3,10 (1H, дд, J=16,7, 8,7 Гц), 3,23 (1H, дд, J=16,7, 3,3 Гц), 3,34-3,41 (2H, м), 3,47-3,55 (2H, м), 3,57-3,68 (3H, м), 3,78 (2H, с), 5,43 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 446 (M+H).

Пример 91

транс-4-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)циклогексанол



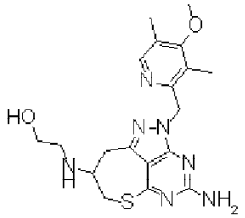
Указанное в заголовке соединение (7,3 мг, 22%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и транс-4-аминоциклогексанол (16 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD+$CDCl_3$) δ: 1,12-1,39 (5H, м), 1,89-2,02 (4H, м), 2,26 (6H, с), 2,60-2,69 (1H, м), 3,10 (1H, дд, J=16,7, 8,4 Гц), 3,20-3,40 (2H, м), 3,50-3,60 (1H, м), 3,60-3,69 (1H, м), 3,79 (3H, с), 5,44 (2H, с), 8,10 (1H, с).

ESI-MC m/z: 470 (M+H).

Пример 92

2-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)этанол



Указанное в заголовке соединение (3,6 мг, 12%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и 2-аминоэтанолгидрохлорид (14 мг).

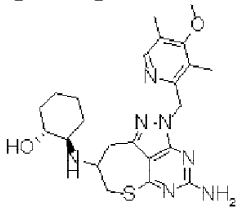
^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,24 (6H, с), 2,75-2,92 (2H, м), 3,11 (1H, дд, J=16,9, 8,5 Гц), 3,25 (1H, дд, J=16,9, 3,5 Гц), 3,31-3,43 (2H, м), 3,46-3,52 (1H, м), 3,66 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,78 (3H,

с), 5,44 (2H, с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 416 $(M+H)^+$.

Пример 93

(1R,2R)-2-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)циклогексанол



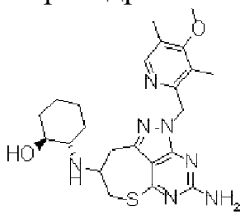
Указанное в заголовке соединение (5,9 мг, 18%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (12 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,02-1,10 (1H, м), 1,18-1,32 (3H, м), 1,67-1,82 (3H, м), 1,96-2,11 (2H, м), 2,20-2,29 (6H, м), 2,30-2,39 (1H, м), 3,09-3,23 (3H, м), 3,24-3,38 (2H, м), 3,55-3,71 (1H, м), 3,74 (3H, с), 5,04-5,10 (2H, м), 5,41-5,50 (2H, м), 8,16-8,19 (1H, м).

ESI-MC m/z: 470 (M+H).

Пример 94

(1S,2S)-2-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)циклогексанол

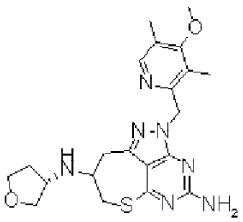


Указанное в заголовке соединение (6,8 мг, 21%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (1S,2S)-2-аминоциклогексанол (12 мг).

ESI-MC m/z: 470 (M+H).

Пример 95

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N^8-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



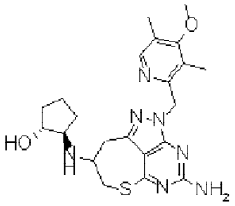
Указанное в заголовке соединение (17,9 мг, 46%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 62, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (50 мг), п-толуолсульфонат (S)-3-аминотетрагидрофурана (68 мг) и триэтиламин (24 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,66-1,77 (1H, м), 2,04-2,18 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,11-3,36 (4H, м), 3,46-3,58 (3H, м), 3,74 (6H, с), 3,75-3,96 (3H, м), 5,16 (2H, шир.с), 5,45 (2H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-МС m/z: 442 (M+H).

Пример 96

(1R,2R)-2-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)циклопентанол



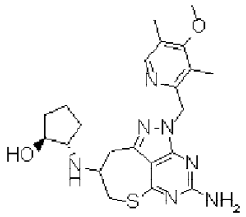
Указанное в заголовке соединение (2,1 мг, 7%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (1R,2R)-2-аминоциклопентанол (15 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,76-2,07 (6H, м), 2,21 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,94-3,03 (1H, м), 3,17-3,38 (4H, м), 3,53-3,69 (1H, м), 3,74 (2H, с), 3,81-3,90 (1H, м), 5,03-5,10 (2H, м), 5,41-5,46 (2H, м), 8,13-8,19 (1H, м).

ESI-МС m/z: 456 (M+H).

Пример 97

(1S,2S)-2-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}амино)циклопентанол



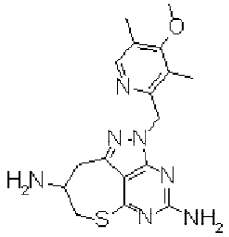
Указанное в заголовке соединение (3,4 мг, 11%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 71, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 40 (40 мг) и (1S,2S)-2-аминоциклопентанол (15 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,77-2,15 (6H, м), 2,21 (3H, с), 2,26-2,28 (3H, м), 2,97-3,07 (1H, м), 3,19-3,41 (4H, м), 3,55-3,72 (1H, м), 3,74 (3H, с), 3,82-3,96 (1H, м), 5,11 (2H, с), 5,40-5,49 (2H, м), 8,12-8,21 (1H, м).

ESI-МС m/z: 456 (M+H).

Пример 98

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин



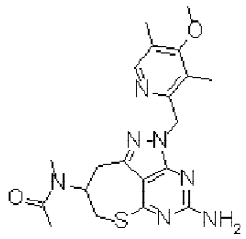
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната примера 40 (50 мг), ацетата аммония (68 мг), молекулярных сит 4А (50 мг) и метанола (1,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Цианборогидрид натрия (12 мг) добавляли к реакционной смеси с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение трех суток. Нерастворимый материал в реакционной смеси убирали фильтрованием через Целит с последующей промывкой метанолом (4 мл) два раза. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Диэтиловый эфир (20 мл) вносили в полученный остаток и взвесь промывали. Затем растворитель убирали декантацией. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (14,1 мг, 43%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,24 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,25-3,33 (1H, м), 3,40-3,50 (2H, м), 3,57 (1H, дд, J=15,4, 8,0 Гц), 3,79 (3H, с), 4,12 (1H, дт, J=3,2, 8,0 Гц), 5,44 (1H, д, J=15,9 Гц), 5,49 (1H, д, J=15,9 Гц), 8,04 (1H, с), 8,22 (1H, шир.с).

ESI-MC m/z: 372 $(M+H)^+$.

Пример 99

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-метилацетамид



Триацетоксиборогидрид натрия (32 мг) добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 40 (57 мг), дихлорэтана (1 мл), 2 N раствора метиламина в тетрагидрофуране (0,2 мл) и уксусной кислоты (23 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли по каплям метанол (одну каплю) и затем добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Дихлорметан (2 мл) добавляли к полученному остатку и добавляли по каплям пиридин (24 мкл) и ацетилхлорид (14 мкл) при охлаждении льдом. Добавляли 4-диметиламинопиридин (1 мг) и смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение трех часов. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, после чего фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (этилацетат) и затем указанное в заголовке соединение (19 мг, 79%) получали в виде масла так же, как в примере 2.

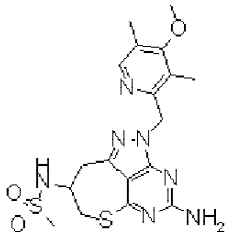
^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,11 (3H, с), 2,23 (3H, т, J=11,7 Гц), 2,24 (3H, с), 3,06 (3H, с), 3,11

(2H, д, J=14,6 Гц), 3,45 (1H, дд, J=16,5, 12,1 Гц), 3,72 (1H, дд, J=14,6, 8,1 Гц), 3,78 (3H, с), 3,79 (3H, с), 5,01-5,08 (1H, м), 5,40-5,50 (2H, м), 8,07 (1H, с).

ESI-MC m/z: 428 $(M+H)^+$.

Пример 100

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}метансульфонамид



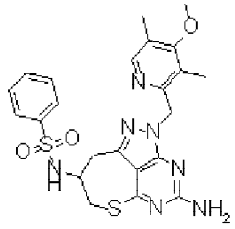
Указанное в заголовке соединение (7,1 мг, 24%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 43, используя ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 42 (47 мг), триэтиламин (36 мкл) и мезилхлорид (22 мкл).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,23 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,01 (3H, с), 3,19-3,26 (1H, м), 3,28-3,34 (1H, м), 3,44-3,47 (2H, м), 3,78 (3H, с), 4,25-4,31 (1H, м), 5,40 (1H, д, J=15,9 Гц), 5,47 (1H, д, J=15,9 Гц), 8,03 (1H, с).

ESI-MC m/z: 450 $(M+H)^+$.

Пример 101

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}бензолсульфонамид



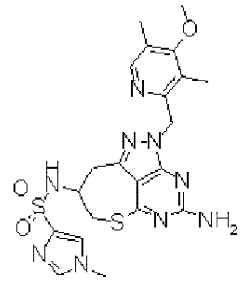
Указанное в заголовке соединение (22 мг, 65%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 43, используя ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 42 (47 мг), триэтиламин (36 мкл), 4-диметиламинопиридин (0,8 мг) и бензолсульфонилхлорид (25 мкл).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,16 (3H, с), 2,18 (3H, с), 2,90-3,01 (2H, м), 3,07-3,16 (1H, м), 3,29-3,44 (2H, м), 3,70 (3H, с), 3,71-3,79 (1H, м), 5,30 (2H, с), 6,78 (2H, с), 7,57-7,69 (3H, м), 7,85 (2H, д, J=7,6 Гц), 8,04 (1H, с), 8,24-8,29 (1H, м).

ESI-MC m/z: 512.

Пример 102

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамид



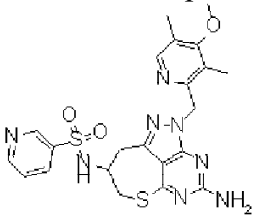
Указанное в заголовке соединение (18 мг, 60%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 43, используя ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 42 (42 мг), триэтиламин (41 мкл), 4-диметиламинопиридин (0,7 мг) и 1-метилимидазол-4-илсульфонилхлорид (32 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,14-3,28 (2H, м), 3,37 (1H, д, J=14,7 Гц), 3,44 (1H, дд, J=14,5, 7,8 Гц), 3,74 (3H, с), 3,76 (3H, с), 4,19-4,26 (1H, м), 5,39 (1H, д, J=15,7 Гц), 5,46 (1H, д, J=15,7 Гц), 7,49 (1H, с), 7,51 (1H, с), 8,08 (1H, с).

ESI-МС m/z: 516 $(M+H)^+$.

Пример 103

N-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}пиридин-3-сульфонамид



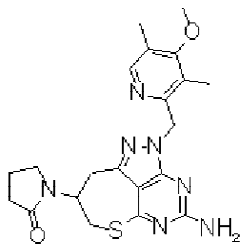
Указанное в заголовке соединение (15 мг, 50%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 43, используя ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат примера 42 (42 мг), триэтиламин (41 мкл), 4-диметиламинопиридин (0,7 мг) и пиридин-3-сульфонилхлорид (31 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,21 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,14 (1H, дд, J=17,1, 3,7 Гц), 3,19-3,30 (2H, м), 3,43 (1H, д, J=14,9 Гц), 3,75 (3H, с), 5,29 (2H, с), 5,35 (2H, с), 6,57-6,63 (1H, шир.м), 7,36 (1H, дд, J=8,1, 4,9 Гц), 8,11 (1H, с), 8,13 (1H, ддд, J=8,1, 2,4, 1,8 Гц), 8,74 (1H, дд, J= 4,9, 1,8 Гц), 9,06 (1H, д, J=2,4 Гц).

ESI-МС m/z: 513 $(M+H)^+$.

Пример 104

1-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}пирролидин-2-он



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-

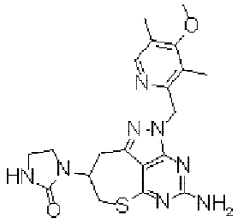
метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 42 (47 мг), триэтиламина (36 мкл), дихлорметана (1 мл) и 4-хлорбутирилхлорида (14 мкл), перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли к реакционной смеси 0,1 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дегидратированном дихлорметане (1,5 мл). Добавляли 1,3-диметоксибензол (16 мкл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 0,1 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Диметилформамид (1 мл) и трет-бутоксид калия (15 мг) добавляли к полученному остатку, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь разделяли водой и хлороформом. Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали, после чего фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 46%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD+$CDCl_3$) δ: 2,06-2,14 (2H, м), 2,25 (3H, с), 2,26 (3H, с), 2,43 (2H, т, J= 8,4 Гц), 3,15 (1H, д, J=14,8 Гц), 3,21 (1H, дд, J=17,0, 3,4 Гц), 3,42 (1H, дд, J=17,0, 10,6 Гц), 3,47-3,54 (2H, м), 3,68 (1H, дд, J=14,8, 8,2 Гц), 3,79 (3H, с), 4,73-4,80 (1H, м), 5,45 (2H, с), 8,10 (1H, с).

ESI-MC m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 105

1-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}имидазолидин-2-он



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-[(2,4-диметоксибензил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 42 (47 мг), дихлорметана (1 мл) и 2-хлорэтилизоцианата (8 мкл), перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Добавляли к реакционной смеси 0,1 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дегидратированном дихлорметане (1,5 мл). Добавляли 1,3-диметоксибензол (16 мкл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 0,1 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Диметилформамид (1 мл) и трет-

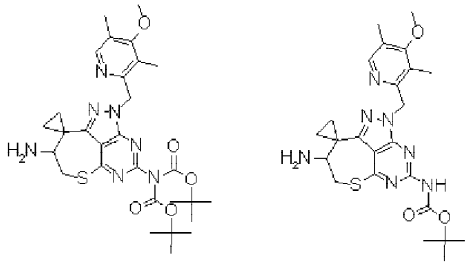
бутоксид калия (15 мг) добавляли к полученному остатку, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь разделяли водой и хлороформом. Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали, после чего фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 31%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 2,24 (3H, с), 2,24 (3H, с), 3,13-3,19 (2H, м), 3,35-3,44 (3H, м), 3,48-3,60 (2H, м), 3,64 (1H, дд, J=14,6, 8,3 Гц), 3,78 (3H, с), 4,45-4,52 (1H, м), 5,45 (2H, с), 8,07 (1H, с).

ESI-MC m/z: 441 $(M+H)^+$.

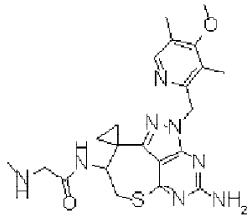
Пример 106

1) Смесь ди-трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбоната и трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd] азулен]-4'-ил}карбамата



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8'-оксо-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd] азулен]-4'-ил}имидодикарбоната примера 57 (203 мг), ацетата аммония (367 мг), молекулярных сит 4A (500 мг) и метанола (4 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение двух суток. Цианборогидрид натрия (68 мг) добавляли к реакционной смеси и смесь нагревали при перемешивании при температуре бани 55°C в течение 16 часов. Нерастворимый материал в реакционной смеси убирали фильтрованием через Целит и промывали метанолом (10 мл). Фильтрат и промывную жидкость концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Получали указанное в заголовке соединение в виде концентрированного остатка (177 мг) в виде масла. Продукт непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

2) N-{4'-Амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-ил}-N^2-метилглицинамид



Смесь, состоящую из полученной выше смеси ди-трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-

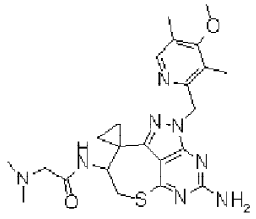
метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил}имидодикарбоната и трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил}карбамата (35 мг), дихлорметана (0,8 мл), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (20 мг), моногидрата 1-гидроксибензотриазола (11 мг), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (27 мг) и диизопропилэтиламина (36 мкл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол). Полученное масло растворяли в диоксане, после чего раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, 15%) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,99-1,06 (2H, м), 1,09-1,16 (1H, м), 1,69-1,75 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,38 (3H, с), 3,33 (2H, с), 3,45 (1H, дд, J=14,5, 8,2 Гц), 3,72 (1H, д, J=14,5 Гц), 3,74 (3H, с), 3,87 (1H, т, J=7,9 Гц), 5,19 (2H, с), 5,39 (2H, с), 7,92 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,13 (1H, с).

ESI-MC m/z: 469 $(M+H)^+$.

Пример 107

N-{4'-Амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-ил}-N^2,N^2-диметилглицинамид



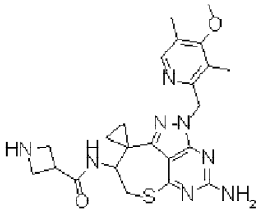
Указанное в заголовке соединение (12 мг, 85%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 106-2), используя смесь ди-трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбоната и трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил}карбамата примера 106-1) (35 мг) и N,N-диметилглицин (11 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,96-1,15 (3H, м), 1,61-1,71 (1H, м), 2,24-2,28 (12H, м), 3,05 (2H, с), 3,53 (1H, дд, J=14,6, 8,3 Гц), 3,74-3,83 (4H, м), 5,37 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,45 (1H, д, J=15,6 Гц), 8,04 (1H, с).

ESI-MC m/z: 483 $(M+H)^+$.

Пример 108

N-{4'-Амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-ил}азетидин-3-карбоксамид



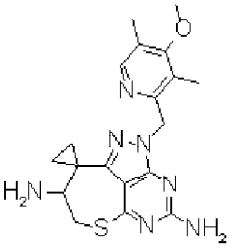
Указанное в заголовке соединение (1,9 мг, 6%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 106-2), используя смесь ди-трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбоната и трет-бутил {8'-амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd] азулен]-4'-ил}карбамата примера 106-1) (35 мг) и трет-бутоксикарбонилазетидин-3-карбоновую кислоту (21 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,96-1,14 (4H, м), 1,69-1,77 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,35-3,45 (1H, м), 3,51 (1H, дд, J=14,6, 8,3 Гц), 3,61-3,78 (6H, м), 3,78-3,97 (3H, м), 5,08 (2H, шир.с), 5,34 (1H, д, J=15,4 Гц), 5,43 (1H, д, J=15,4 Гц), 6,74 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,11 (1H, с).

ESI-MC m/z: 481 $(M+H)^+$.

Пример 109

2'-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4',8'-диамин



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8'-оксо-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd] азулен]-4'-ил}имидодикарбоната примера 57 (29 мг), ацетата аммония (45 мг) и метанола (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Цианборогидрид натрия (6,4 мг) добавляли к реакционной смеси с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение четырех часов. Еще добавляли цианборогидрид натрия (6,4 мг) и смесь нагревали при перемешивании при 45°C в течение трех часов и при 55°C в течение пяти часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 0,5 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток

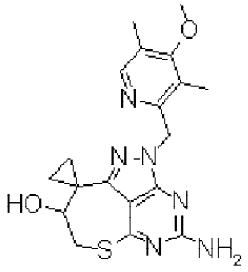
очищали хроматографией на NH силикагеле (хлороформ-метанол). Полученное масло растворяли в диоксане, после чего раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг, 45%) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 0,86-0,97 (2H, м), 1,00-1,06 (1H, м), 1,61-1,67 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,79 (1H, д, J=7,8 Гц), 3,24 (1H, дд, J=14,8, 7,8 Гц), 3,77 (1H, с), 3,79 (1H, д, J= 14,8 Гц), 5,35 (1H, д, J=15,5 Гц), 5,41 (1H, д, J=15,5 Гц), 8,03 (1H, с).

ESI-МС m/z: 398 $(M+H)^+$.

Пример 110

4'-Амино-2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-8'-ол



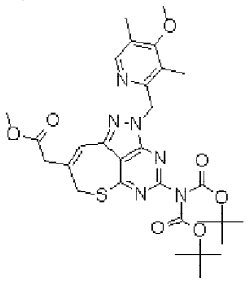
Борогидрид натрия (6 мг) добавляли к смеси, состоящей из 4-ди-трет-бутил {2'-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8'-оксо-7',8'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,9'-[6]тиа[1,2,3,5]тетраазабензо[cd]азулен]-4'-ил} имидодикарбоната примера 57 (29 мг) и метанола (2 мл), при охлаждении льдом и затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух суток. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 81%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,91-0,99 (1H, м), 1,02-1,17 (2H, м), 1,56-1,63 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,34 (2H, дд, J=14,6, 8,3 Гц), 3,65 (1H, д, J=14,6 Гц), 3,68 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,76 (3H, с), 5,33 (1H, д, J=15,6 Гц), 5,41 (1H, д, J=15,4 Гц), 8,06 (1H, с).

ESI-МС m/z: 399 $(M+H)^+$.

Пример 111

Метил {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетат

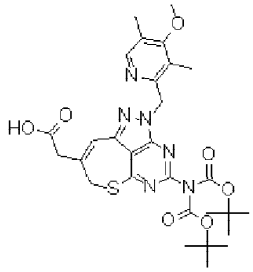


1) Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната примера 40 (752 мг), метилтрифенилфосфанилиденацетата (617 мг) и толуола (14 мл), нагревали при перемешивании при 60°C в течение 10 часов. Добавляли к реакционной смеси этилацетат с последующей промывкой водой. Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали, после чего фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, 33%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,43 (18H, с), 2,21 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,39 (2H, с), 3,73 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,86 (2H, с), 5,67 (2H, с), 6,80 (1H, с), 8,14 (1H, с).

ESI-MC m/z: 627 $(M+H)^+$.

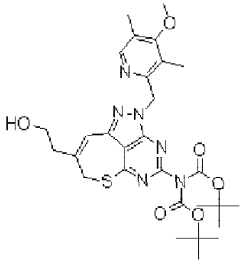
2) {4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусная кислота



Смесь, состоящую из полученного выше метил {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетата (69 мг), метанола (2 мл) и 1 N раствора гидроксида натрия (0,22 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли 1 N раствор гидроксида натрия (0,5 мл) с последующим перемешиванием в течение трех часов. Затем еще добавляли 1 N раствор гидроксида натрия (0,3 мл) с последующим перемешиванием в течение трех часов. Добавляли к реакционной смеси по каплям 1 N раствор хлороводородной кислоты (1,5 мл). Затем добавляли воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В качестве остатка получали масло (60 мг, 89%). Хотя данный продукт содержал побочный продукт, его непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

ESI-MC m/z: 613 $(M+H)^+$.

3) Ди-трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



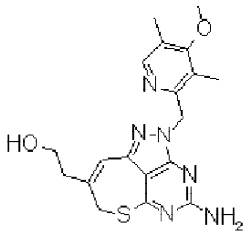
N-Метилморфолин (22 мкл) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусной кислоты (60 мг) и тетрагидрофурана (2 мл). Затем добавляли изобутилхлорформиат (39 мкл) и смесь

перемешивали при 0°C в течение одного часа. Добавляли к реакционной смеси N-метилморфолин (44 мкл) и изобутилхлорформиат (39 мкл) и смесь еще перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Тетрагидрофуран (2 мл) и воду (0,4 мл) добавляли к полученному остатку. Затем добавляли борогидрид натрия (15 мг) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при 0°C в течение одного часа. Метанол (2 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси. Затем смесь доводили опять до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 27%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,43 (18H, с), 2,21 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,62 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,73 (3H, с), 3,79 (2H, с), 3,89 (2H, т, J=6,0 Гц), 5,66 (2H, с), 6,76 (1H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-MC m/z: 599 $(M+H)^+$.

4) 2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}этанол



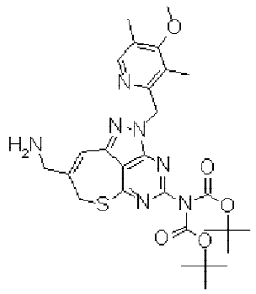
Смесь, состоящую из полученного выше ди-трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбоната (16 мг), дихлорметана (2 мл) и трифторуксусной кислоты (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на NH силикагеле (хлороформ-метанол). Полученное масло растворяли в диоксане, после чего раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8,3 мг, 78%) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,59 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,72 (2H, с), 3,74 (3H, с), 3,87 (2H, т, J=6,0 Гц), 5,18 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,64 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 399 $(M+H)^+$.

Пример 112

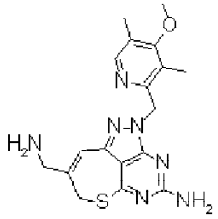
Ди-трет-бутил {8-(аминометил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



1) Смесь, состоящую из метил {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетата примера 111 (121 мг), дифенилфосфорилазида (64 мкл), триэтиламина (69 мкл) и бензола (2 мл), нагревали при перемешивании при температуре бани 55°C в течение двух часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Тетрагидрофуран (8 мл) и 1 N раствор гидроксида натрия (4 мл) добавляли к полученному остатку, и смесь нагревали при перемешивании при температуре бани 55°C в течение одного часа. Добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг) в виде масла коричневого цвета. Хотя продукт содержал примеси, его непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

ESI-MC m/z: 584 $(M+H)^+$.

2) 8-(Аминометил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



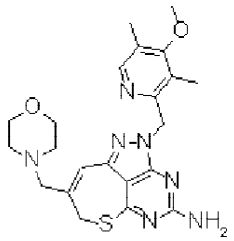
Указанное в заголовке соединение (2,6 мг) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше ди-трет-бутил {8-(аминометил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат (8,6 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,55 (2H, с), 3,73 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,14 (2H, с), 5,51 (2H, с), 6,73 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 384 $(M+H)^+$.

Пример 113

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(морфолин-4-илметил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-(аминометил)-2-[(4-метокси-3,5-

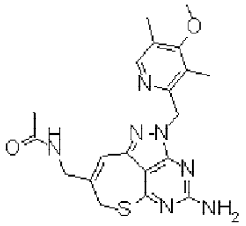
диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната примера 112 (20 мг), 90% бис(2-бромэтилового) эфира (10 мкл), карбоната калия (9,5 мг) и ацетонитрила (0,3 мл), нагревали при перемешивании при 55°C в течение 24 часов. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на NH силикагеле (хлороформ-метанол). Полученное масло растворяли в диоксане, после чего раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,45-2,48 (4H, м), 3,14 (2H, с), 3,70 (4H, т, J=4,5 Гц), 3,74 (3H, с), 5,14 (2H, с), 5,50 (2H, с), 6,70 (1H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-МС m/z: 454 $(M+H)^+$.

Пример 114

N-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}метил)ацетамид



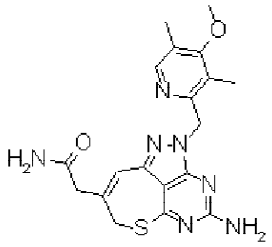
Смесь, состоящую из ди-трет-бутил {8-(аминометил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} имидодикарбоната примера 112 (20 мг), пиридина (8,3 мкл), уксусного ангидрида (5 мкл) и дихлорметана (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 мг) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 2,04 (3H, с), 2,24 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,68 (2H, с), 3,76 (3H, с), 4,09 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,48 (2H, с), 6,62 (1H, с), 6,92 (1H, т, J=4,8 Гц), 8,14 (1H, с).

ESI-МС m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 115

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетамид



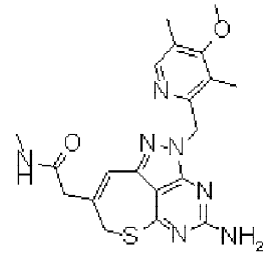
Смесь, состоящую из {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил} уксусной кислоты примера 111 (24 мг), диметилформамида (0,7 мл), хлорида аммония (13 мг), моногидрата 1-гидроксибензотриазола (6 мг), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (15 мг) и диизопропилэтиламина (34 мкл), перемешивали при комнатной температуре в течение трех суток. Растворитель в реакционной смеси выпаривали распылением и к полученному остатку добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (16,1 мг, 70%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 2,24 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,27 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,82 (2H, с), 5,48 (2H, с), 6,67 (1H, с), 8,13 (1H, с).

ESI-MC m/z: 412 $(M+H)^+$.

Пример 116

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-метилацетамид



Указанное в заголовке соединение (12,5 мг, 75%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 111 (24 мг) и метиламингидрохлорид (17 мг).

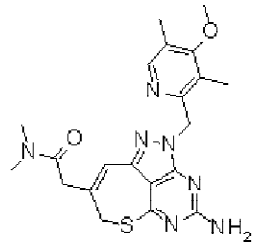
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 2,24 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,79 (3H, д, J=4,7 Гц), 3,24 (2H, с), 3,76 (3H, с), 3,80 (2H, с), 5,49 (2H, с), 6,59-6,64 (1H, м), 6,66 (1H, с), 8,14 (1H, с).

ESI-MC m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 117

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-

тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N,N-диметилацетамид



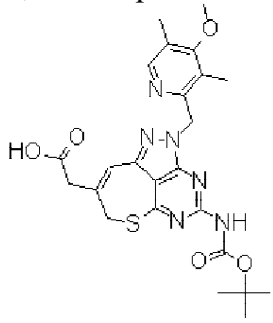
Указанное в заголовке соединение (8,7 мг, 50%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 111 (24 мг) и диметиламингидрохлорид (20 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,97 (3H, с), 3,05 (3H, с), 3,41 (2H, с), 3,74 (3H, с), 3,81 (2H, с), 5,13 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 118

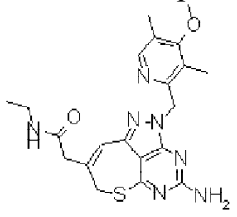
{4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусная кислота



1) Смесь, состоящую из метил {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-8-ил}ацетата примера 111 (218 мг), метанола (8 мл) и 1 N раствора гидроксида натрия (0,22 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение восьми часов. Добавляли к реакционной смеси по каплям 1 N раствор хлороводородной кислоты (2,5 мл) при охлаждении льдом, и метанол в реакционной смеси выпаривали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли 0,5 N раствор хлороводородной кислоты с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (173 мг, 97%) в виде аморфного вещества.

ESI-MC m/z: 513 $(M+H)^+$.

2) 2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-этилацетамид



Указанное в заголовке соединение (8,3 мг, 46%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя полученную выше {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-

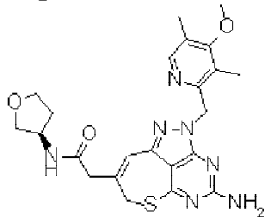
дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту (21 мг) и этиламингидрохлорид (11 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,13 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,25 (2H, с), 3,29 (2H, дт, J=13,0, 7,4 Гц), 3,75 (3H, с), 3,78 (2H, с), 5,32-5,35 (2H, м), 5,50 (2H, с), 6,06-6,12 (1H, м), 6,68 (1H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-МС m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 119

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид



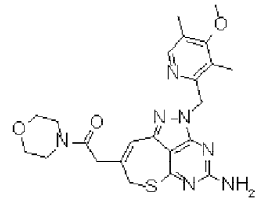
Указанное в заголовке соединение (9,7 мг, 49%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (21 мг) и п-толуолсульфонат (R)-3-аминотетрагидрофурана (32 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,78-1,86 (1H, м), 2,20-2,28 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,23 (2H, с), 3,66 (1H, дд, J=9,4, 2,6 Гц), 3,73-3,84 (3H, м), 3,76 (3H, с), 3,80 (2H, с), 3,91 (1H, кв, J=7,8 Гц), 4,45-4,53 (1H, м), 5,40 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 6,66 (1H, с), 6,80 (1H, д, J=7,1 Гц), 8,15 (1H, с).

ESI-МС m/z: 482 $(M+H)^+$.

Пример 120

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



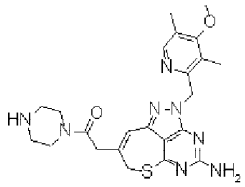
Указанное в заголовке соединение (7,2 мг, 36%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (21 мг) и морфолин (11 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,42 (2H, д, J=1,2 Гц), 3,48-3,52 (2H, м), 3,62-3,70 (6H, м), 3,75 (3H, с), 3,81 (2H, с), 5,24 (2H, с), 5,50 (2H, с), 6,62 (1H, т, J=1,2 Гц), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 482 $(M+H)^+$.

Пример 121

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-оксо-2-пиперазин-1-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



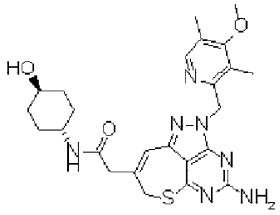
Указанное в заголовке соединение (15,3 мг, 78%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (21 мг) и N-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин (23 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,84 (4H, дд, J=10,1, 5,0 Гц), 3,42 (2H, с), 3,46 (2H, т, J=5,0 Гц), 3,60 (2H, т, J=5,0 Гц), 3,74 (3H, с), 3,81 (2H, с), 5,24 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,62 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 481 $(M+H)^+$.

Пример 122

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-(транс-4-гидроксициклогексил)ацетамид



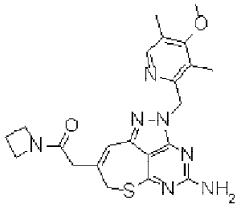
Указанное в заголовке соединение (7,1 мг, 34%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (21 мг) и транс-4-аминоциклогексанол (14 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,14-1,25 (2H, м), 1,33-1,43 (2H, м), 1,92-2,00 (4H, м), 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,23 (2H, с), 3,50-3,58 (1H, м), 3,68-3,75 (1H, м), 3,76 (3H, с), 3,78 (2H, с), 5,49 (2H, с), 6,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,66 (1H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-МС m/z: 510 $(M+H)^+$.

Пример 123

8-(2-Азетидин-1-ил-2-оксоэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (9,2 мг, 42%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (25 мг) и азетидингидрохлорид (14 мг).

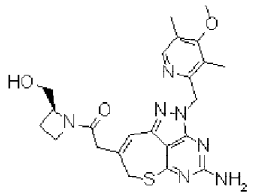
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,28 (1H, кв, J=7,7 Гц), 3,15 (2H, с), 3,72 (1H, кв, J=7,7 Гц), 3,75 (3H, с), 3,83 (2H, с), 4,05 (2H, т, J=7,7 Гц), 4,20 (2H, т, J=7,7 Гц),

5,34 (2H, шир.с), 5,51 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,21 (1H, с).

ESI-MC m/z: 452 $(M+H)^+$.

Пример 124

[(2S)-1-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетил)азетидин-2-ил]метанол



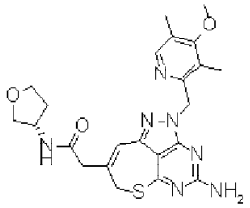
Указанное в заголовке соединение (11,2 мг, 48%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (25 мг) и оксалат (2S)-азетидин-2-илметанола (26 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,25-2,34 (1H, м), 2,29 (3H, с), 3,17 (2H, с), 3,68-3,80 (3H, м), 3,75 (3H, с), 3,82 (2H, с), 4,04-4,19 (2H, м), 4,60-4,68 (1H, м), 5,29 (1H, с), 5,50 (2H, с), 6,63 (1H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 482 $(M+H)^+$.

Пример 125

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]ацетамид



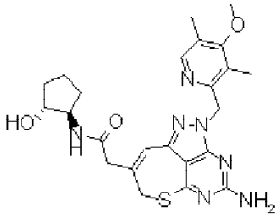
Указанное в заголовке соединение (12,6 мг, 54%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (25 мг) и п-толуолсульфонат (R)-3-аминотетрагидрофурана (38 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,77-1,86 (1H, м), 2,19-2,27 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,23 (2H, с), 3,66 (1H, дд, J=9,6, 2,6 Гц), 3,73-3,84 (3H, м), 3,76 (3H, с), 3,79 (2H, с), 3,91 (1H, кв, J=7,8 Гц), 4,46-4,53 (1H, м), 5,39 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,66 (1H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 482 $(M+H)^+$.

Пример 126

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]ацетамид



Указанное в заголовке соединение (9,1 мг, 38%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-

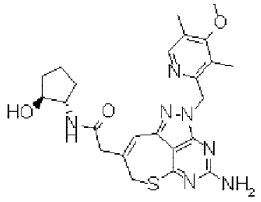
бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (25 мг) и (1R,2R)-2-аминоциклопентанолгидрохлорид (14 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,37-1,47 (1H, м), 1,58-1,71 (2H, м), 1,73-1,84 (1H, м), 1,91-2,01 (1H, м), 2,07-2,17 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,26 (2H, с), 3,76 (3H, с), 3,79 (2H, с), 3,80-3,88 (1H, м), 3,95 (1H, дд, J=12,7, 5,9 Гц), 5,40 (2H, с), 5,49 (2H, с), 6,62 (1H, д, J=4,9 Гц), 6,67 (1H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-MC m/z: 496 $(M+H)^+$.

Пример 127

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]ацетамид



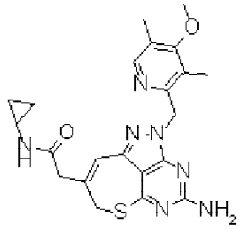
Указанное в заголовке соединение (7,4 мг, 31%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (25 мг) и (1S,2S)-2-аминоциклопентанолгидрохлорид (14 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,37-1,47 (1H, м), 1,59-1,71 (2H, м), 1,74-1,84 (1H, м), 1,92-2,02 (1H, м), 2,07-2,17 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,26 (2H, с), 3,76 (3H, с), 3,80 (2H, с), 3,82-3,87 (1H, м), 3,95 (1H, дд, J=12,7, 5,9 Гц), 5,49 (2H, с), 6,61 (1H, д, J=4,9 Гц), 6,67 (1H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-MC m/z: 496 $(M+H)^+$.

Пример 128

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-циклопропилацетамид



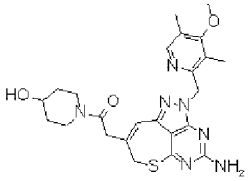
Указанное в заголовке соединение (11,8 мг, 53%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (25 мг) и циклопропиламин (10 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 0,47-0,53 (2H, м), 0,72-0,78 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,65-2,73 (1H, м), 3,21 (2H, с), 3,76 (3H, с), 3,79 (2H, с), 5,49 (2H, с), 6,63 (1H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-MC m/z: 452 $(M+H)^+$.

Пример 129

1-({4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетил)пиперидин-4-ол



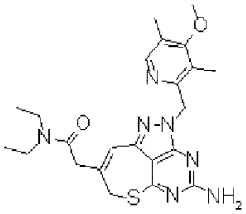
Указанное в заголовке соединение (10,2 мг, 42%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (25 мг) и пиперидин-4-ол (15 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$+CD_3OD) δ: 1,45-1,57 (2H, м), 1,79-1,92 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,19-3,30 (2H, м), 3,44 (2H, с), 3,76 (3H, с), 3,80 (2H, с), 3,86-3,93 (2H, м), 4,02-4,10 (1H, м), 5,50 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 496 $(M+H)^+$.

Пример 130

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N,N-диэтилацетамид



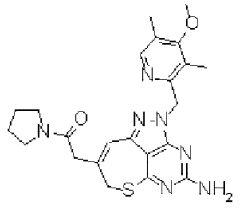
Указанное в заголовке соединение (8,2 мг, 32%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (28 мг) и диэтиламин (17 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,20 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,31-3,41 (4H, м), 3,39 (2H, с), 3,74 (3H, с), 3,84 (2H, с), 5,20 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,62 (1H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 468 $(M+H)^+$.

Пример 131

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



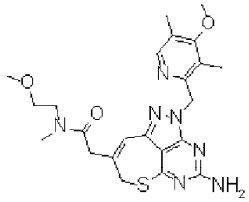
Указанное в заголовке соединение (7,0 мг, 27%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (28 мг) и пирролидин (14 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,82-1,89 (2H, м), 1,92-1,98 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,35 (2H, с), 3,48 (4H, td, J=6,7, 4,1 Гц), 3,74 (4H, с), 3,85 (2H, с), 5,19 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,62 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 466 $(M+H)^+$.

Пример 132

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-(2-метоксиэтил)-N-метилацетамид



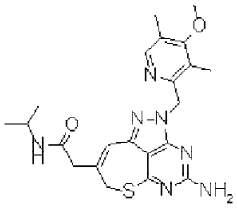
Указанное в заголовке соединение (11,8 мг, 48%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (28 мг) и 2-метокси-N-метилэтанамин (15 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,19 (1H, с), 6,66-6,60 (1H, м), 5,50 (2H, с), 5,19 (2H, с), 3,81-3,80 (2H, м), 3,74 (3H, с), 3,59-2,97 (12H, м), 2,29-2,22 (6H, м).

ESI-MC m/z: 484 $(M+H)^+$.

Пример 133

2-{4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}-N-изопропилацетамид



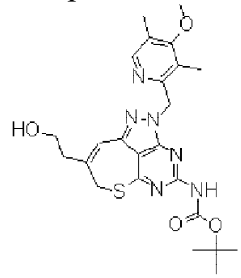
Указанное в заголовке соединение (8,9 мг, 36%) получали в виде твердого вещества синтезом таким же способом, как в примере 115, используя {4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}уксусную кислоту примера 118 (28 мг) и изопропиламин (14 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, с), 1,15 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,24 (2H, с), 3,75 (3H, с), 3,77 (2H, с), 4,04-4,14 (1H, м), 5,23 (2H, шир.с), 5,51 (2H, с), 5,60 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,70 (1H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 454 $(M+H)^+$.

Пример 134

1) трет-Бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



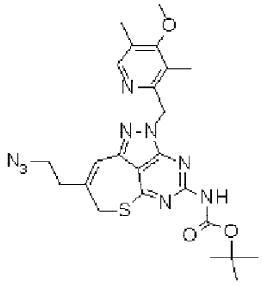
Борогидрид лития (67 мг) добавляли к смеси, состоящей из метил {4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}ацетата примера 111 (957 мг) и

дегидратированного тетрагидрофурана (18 мл), при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при 0°C в течение двух часов и затем опять доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь опять охлаждали льдом и добавляли борогидрид лития (33 мг) с последующим перемешиванием при 0°C в течение двух часов. Метанол (6 мл) и 1 N раствор гидроксида натрия (6 мл) добавляли к реакционной смеси. Затем смесь доводили опять до комнатной температуры и перемешивали в течение четырех часов. Органический растворитель в реакционной смеси выпаривали при пониженном давлении. Затем добавляли 0,2 N раствор хлороводородной кислоты с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над сульфатом магния и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (301 мг, 40%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (10H, с), 2,21 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,60 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,74 (3H, с), 3,75 (2H, с), 3,88 (2H, с), 5,63 (2H, с), 6,70 (1H, с), 7,42 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 499 $(M+H)^+$.

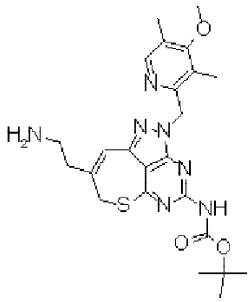
2) трет-Бутил {8-(2-азидоэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Мезилхлорид (5 мкл) добавляли по каплям к смеси, состоящей из полученного выше трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамата (25 мг), триэтиламина (15 мкл) и дегидратированного дихлорметана (0,5 мл), при охлаждении льдом и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия и фильтровали, и затем растворитель в фильтрате выпаривали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли азид натрия (5,3 мг) и дегидратированный диметилформамид (0,5 мл) и смесь перемешивали при температуре бани 55°C в течение 16 часов. Растворитель выпаривали и затем добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия (4 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Указанное в заголовке соединение (31 мг) получали в виде масла. Продукт непосредственно использовали в следующей реакции.

ESI-MS; m/z: 524 $(M+H)^+$.

3) трет-Бутил {8-(2-аминоэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат

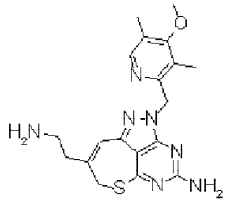


Смесь, состоящую из полученного выше трет-бутил {8-(2-азидоэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамата (31 мг), трифенилфосфина (23 мг), тетрагидрофурана (0,9 мл) и воды (0,1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение пяти часов. Добавляли к реакционной смеси 0,2 N раствор гидроксида натрия (2,5 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали, и затем растворитель в фильтрате выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (использовали NH силикагель, этилацетат-хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,21 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,49 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,96 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,71 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,63 (2H, с), 6,66 (1H, с), 7,52 (1H, шир.с), 8,18 (1H, с).

ESI-MS; m/z: 498 $(M+H)^+$.

4) 8-(2-Аминоэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



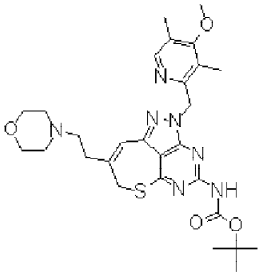
Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше трет-бутил {8-(2-аминоэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамата (17 мг) и дихлорметана (2 мл), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение шести часов. Растворитель в реакционной смеси выпаривали и к полученному остатку добавляли 0,2 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали, и затем растворитель в фильтрате выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с NH силикагелем (хлороформ-метанол) с получением масла. Масло растворяли в диоксане (0,5 мл), после чего раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (9,4 мг) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,47 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,96 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,68 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,19 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MS; m/z: 398 $(M+H)^+$.

Пример 135

1) трет-Бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-морфолин-4-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат

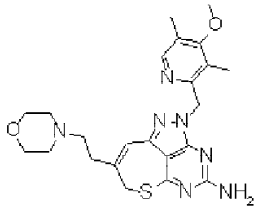


Мезилхлорид (5 мкл) добавляли по каплям к смеси, состоящей из трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамата примера 134 (25 мг), дегидратированного дихлорметана (0,5 мл) и триэтиламина (15 мкл), при охлаждении льдом и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. После подтверждения того, что исходное вещество исчезло, растворитель в реакционной смеси выпаривали распылением. К остатку добавляли диоксан (0,2 мл) и морфолин (44 мкл) в качестве амина и смесь перемешивали при 60°C в течение шести часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли 0,5 N раствор гидроксида натрия с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой концентрировали, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 60%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,47-2,62 (8H, м), 3,70-3,73 (6H, м), 3,74 (3H, с), 5,62 (2H, с), 6,65 (1H, с), 7,46 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 568 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-морфолин-4-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



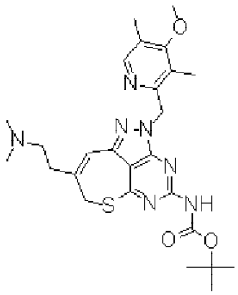
Указанное в заголовке соединение (11,6 мг, 68%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-морфолин-4-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (17 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,47-2,61 (8H, м), 3,70-3,73 (6H, м), 3,74 (3H, с), 5,16 (2H, с), 5,50 (2H, с), 6,60 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 468 $(M+H)^+$.

Пример 136

1) трет-Бутил {8-[2-(диметиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат

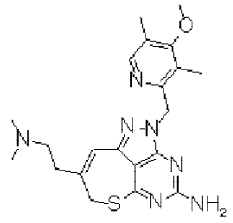


Указанное в заголовке соединение (17 мг, 60%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (27 мг) и 2 N раствор диметиламина в тетрагидрофуране (0,2 мл) в качестве амина.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,21 (3H, с), 2,26 (6H, с), 2,30 (3H, с), 2,51 (2H, с), 3,72-3,75 (5H, м), 5,62 (2H, с), 6,65 (1H, с), 7,46 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 526 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(Диметиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



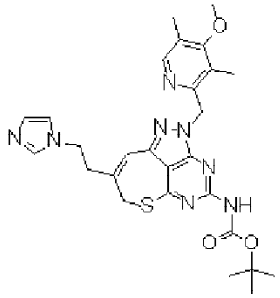
Указанное в заголовке соединение (7,9 мг, 57%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(диметиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (17 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,26 (6H, с), 2,28 (3H, с), 2,47-2,51 (4H, м), 3,70 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,14 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 6,60 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 137

1) трет-Бутил {8-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



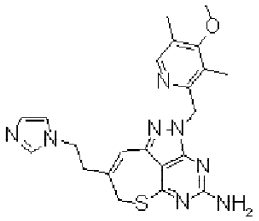
Указанное в заголовке соединение (11 мг, 37%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (27 мг) и имидазол (37 мг) в качестве амина.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,80 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,67 (2H, с), 3,75 (3H, с), 4,19 (2H, т, J=7,1 Гц), 5,61 (2H, с), 6,58-6,58 (1H, м), 6,95 (1H, т, J=1,2 Гц),

7,04 (1H, т, J=1,2 Гц), 7,45 (1H, с), 7,49-7,52 (1H, м), 8,17 (1H, с).

ESI-MC m/z: 549 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(1H-Имидазол-1-ил)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



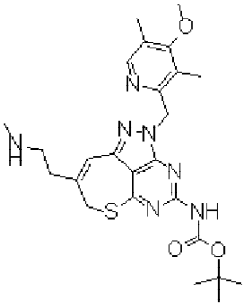
Указанное в заголовке соединение (6,1 мг, 68%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (11 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,65 (2H, с), 3,74 (3H, с), 4,18 (2H, т, J=7,0 Гц), 5,16 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 6,52 (1H, с), 6,95-6,96 (1H, м), 7,04-7,04 (1H, м), 7,51 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 449 $(M+H)^+$.

Пример 138

1) трет-Бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-[2-(метиламино)этил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат

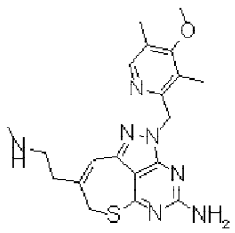


Указанное в заголовке соединение (9 мг, 33%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}карбамат примера 134 (27 мг) и 2 N раствор метиламина в тетрагидрофуране (0,2 мл) в качестве амина.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,54 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,83 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,72 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,62 (2H, с), 6,66 (1H, с), 7,50 (1H, шир.с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 512 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-[2-(метиламино)этил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (7,4 мг, 100%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный

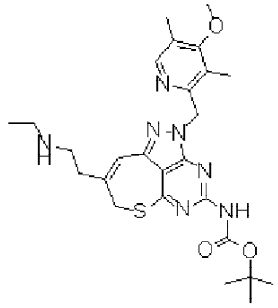
выше трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-[2-(метиламино)этил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (9 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,45 (3H, с), 2,53 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,82 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,69 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,16 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 412 $(M+H)^+$.

Пример 139

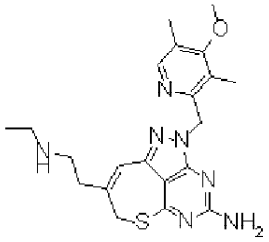
1) трет-Бутил {8-[2-(этиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (17 мг, 56%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг) и 2 N раствор этиламина в тетрагидрофуране (0,5 мл) в качестве амина.

ESI-MC m/z: 526 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(Этиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



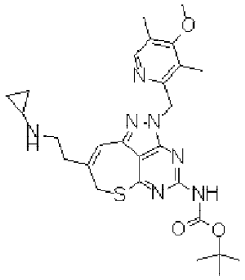
Синтез осуществляли таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(этиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (17 мг), с последующим растиранием с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (4,4 мг, 31%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,75 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,97 (2H, кв, J=7,2 Гц), 3,07 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,69 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,26 (2H, шир.с), 5,48 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,18 (1H, с), 8,46 (1H, шир.с).

ESI-MC m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 140

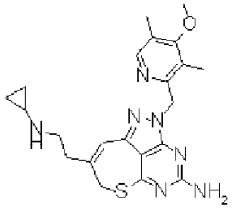
1) трет-Бутил {8-[2-(циклопропиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (16 мг, 51%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), циклопропиламин (20 мкл) в качестве амина и тетрагидрофуран (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции аминирования.

ESI-MC m/z: 538 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(Циклопропиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



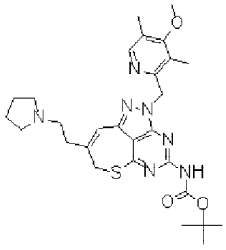
Указанное в заголовке соединение (6,3 мг, 48%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(циклопропиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (16 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,60-0,66 (2H, м), 0,69-0,74 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,32-2,38 (1H, м), 2,66 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,09 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,70 (2H, с), 3,75 (3H, с), 5,33 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 6,62 (1H, с), 8,19 (1H, с), 8,26 (1H, шир.с).

ESI-MC m/z: 438 $(M+H)^+$.

Пример 141

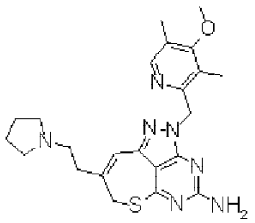
1) трет-Бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-пирролидин-1-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (11 мг, 34%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), пирролидин (24 мкл) в качестве амина и тетрагидрофуран (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции аминирования.

ESI-MC m/z: 552 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-пирролидин-1-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



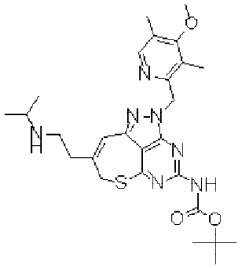
Указанное в заголовке соединение (4,8 мг, 53%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-пирролидин-1-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (11 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,99-2,03 (4H, м), 2,22 (4H, с), 2,29 (3H, с), 2,73-2,79 (2H, м), 3,06-3,12 (6H, м), 3,73 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,19 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 6,59 (1H, с), 8,19 (1H, с), 8,47 (1H, шир.с).

ESI-MC m/z: 452 $(M+H)^+$.

Пример 142

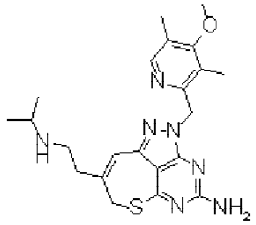
1) трет-Бутил {8-[2-(изопропиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (16 мг, 51%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 134, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), изопропиламин (25 мкл) в качестве амина и тетрагидрофуран (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции аминирования.

ESI-MC m/z: 540 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(Изопропиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (4,4 мг, 36%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(изопропиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (16 мг).

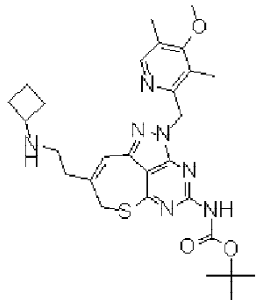
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,07 (6H, д, J=6,1 Гц), 2,22 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,54 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,80-2,88 (3H, м), 3,70 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,12 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,62 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 440 $(M+H)^+$.

Пример 143

1) трет-Бутил {8-[2-(циклобутиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-

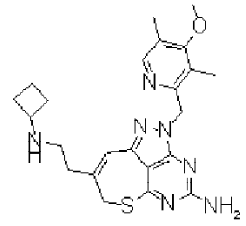
ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (20 мг, 62%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 134, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), циклобутиламин (25 мкл) и тетрагидрофуран (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции.

ESI-MC m/z: 552 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(Циклобутиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



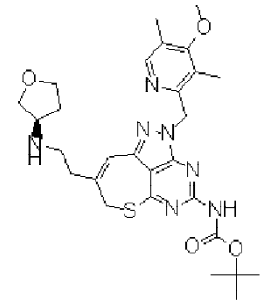
Указанное в заголовке соединение (8,0 мг, 49%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(циклобутиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (20 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,74-1,59 (4H, м), 2,19-2,23 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,50 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,77 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,24-3,32 (1H, м), 3,69 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,15 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 452 $(M+H)^+$.

Пример 144

1) трет-Бутил (2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-{2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-иламино]этил}-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил)карбамат

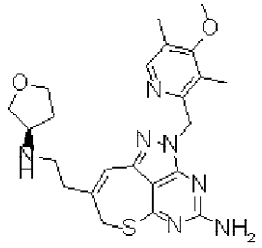


Указанное в заголовке соединение (10 мг, 30%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), п-толуолсульфонат (R)-3-аминотетрагидрофурана (91 мг) и диизопропилэтиламин (50 мкл) в качестве аминов и

дегидратированного диметилформамида (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции аминирования.

ESI-MC m/z: 568 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-{2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-иламино]этил}-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



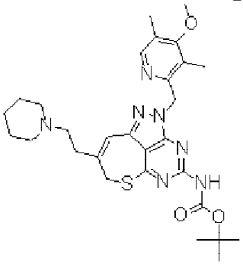
Указанное в заголовке соединение (6,0 мг, 73%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил (2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-{2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-иламино]этил}-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил)карбамат (10 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,68-1,76 (1H, м), 2,04-2,14 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,53 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,80-2,88 (2H, м), 3,37-3,43 (1H, м), 3,57 (1H, дд, J=8,9, 4,0 Гц), 3,70 (2H, д, J=3,7 Гц), 3,74 (3H, с), 3,75-3,84 (2H, м), 3,87-3,93 (1H, м), 5,14 (2H, шир.с), 5,50 (2H, с), 6,62 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 468 $(M+H)^+$.

Пример 145

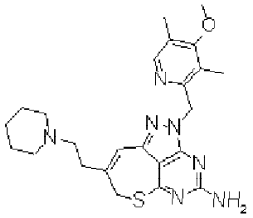
1) трет-Бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-пиперидин-1-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (25 мг, 75%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), пиперидин (29 мкл) и тетрагидрофуран (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции.

ESI-MC m/z: 566 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-пиперидин-1-илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (16,8 мг, 83%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-(2-пиперидин-1-

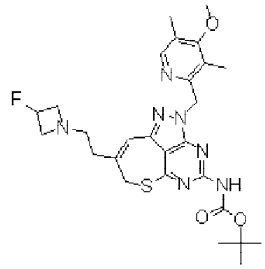
илэтил)-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (25 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,40-1,47 (2H, м), 1,56-1,62 (4H, м), 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,39-2,46 (4H, м), 2,48-2,56 (4H, м), 3,70 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,23 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 6,58 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 466 $(M+H)^+$.

Пример 146

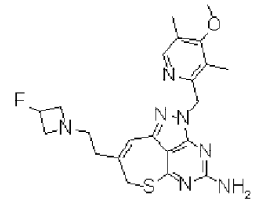
1) трет-Бутил {8-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (9 мг, 27%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), 3-фторазетидингидрохлорид (23 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (26 мкл) в качестве аминов и дегидратированного диметилсульфоксида (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции аминирования.

ESI-MC m/z: 556 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



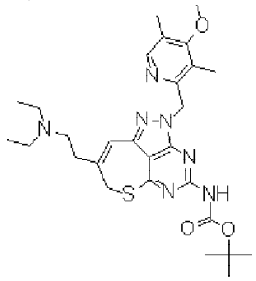
Указанное в заголовке соединение (4,6 мг, 65%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(3-фторазетидин-1-ил)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (9 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,37 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,72 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,09-3,19 (2H, м), 3,65-3,75 (2H, м), 3,68 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,00-5,20 (1H, м), 5,11 (2H, с), 5,50 (2H, с), 6,58 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 456 $(M+H)^+$.

Пример 147

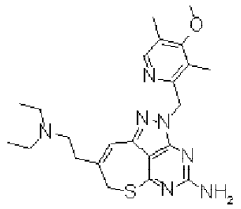
1) трет-Бутил {8-[2-(диэтиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (14 мг, 44%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), диэтиламин (90 мкл) и тетрагидрофуран (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции.

ESI-MC m/z: 554 $(M+H)^+$.

2) 8-[2-(Диэтиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



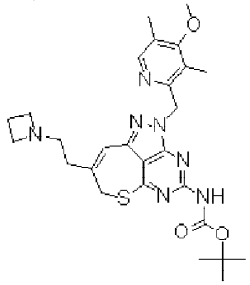
Указанное в заголовке соединение (8,9 мг, 77%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-[2-(диэтиламино)этил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (14 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,03 (6H, т, J=7,2 Гц), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,47 (2H, дд, J=9,2, 6,2 Гц), 2,56 (4H, кв, J=7,2 Гц), 2,68 (2H, дд, J=9,2, 6,2 Гц), 3,70 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,15 (2H, с), 5,49 (2H, с), 6,58 (1H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 454 $(M+H)^+$.

Пример 148

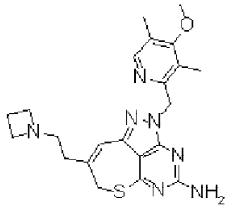
1) трет-Бутил {8-(2-азетидин-1-илэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение (10 мг, 31%) получали в виде масла синтезом таким же способом, как в примере 135, используя трет-бутил {8-(2-гидроксиэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат примера 134 (29 мг), азетидингидрохлорид (27 мг) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен (39 мкл) в качестве аминов и дегидратированный диметилсульфоксид (0,5 мл) в качестве растворителя для реакции аминирования.

ESI-MC m/z: 538 $(M+H)^+$.

2) 8-(2-Азетидин-1-илэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (7,7 мг, 75%) получали в виде аморфного

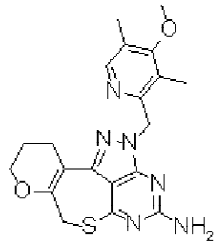
вещества синтезом таким же способом, как в примере 111, используя полученный выше трет-бутил {8-(2-азетидин-1-илэтил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (10 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,03-2,10 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,33 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,60 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,20 (4H, т, J=7,0 Гц), 3,68 (2H, с), 3,74 (3H, с), 5,11 (2H, с), 5,49 (2H, с), 6,57 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 438 $(M+H)^+$.

Пример 149

2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,9,10,11-тетрагидро-2H-8-окса-6-тиа-1,2,3,5-тетраазадибензо[cd,h]азулен-4-амин



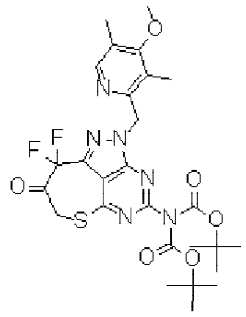
Смесь, состоящую из 4-ди-(трет-бутоксикарбонил)амино-2-(4-метокси-3,5-диметил-пиридин-2-илметил)-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулена примера 40 (40 мг), 1,3-дибромпропана (11 мкл), карбоната калия (19 мг) и диметилсульфоксида (0,5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный раствор бикарбоната натрия вносили в полученный остаток с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (13,3 мг, 46%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,94 (2H, тт, J=6,4, 5,0 Гц), 2,23 (3H, с), 2,33 (3H, с), 2,50 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,69 (2H, с), 3,76 (3H, с), 4,10 (2H, т, J=5,0 Гц), 5,41 (2H, шир.с), 5,48 (2H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 411 $(M+H)^+$.

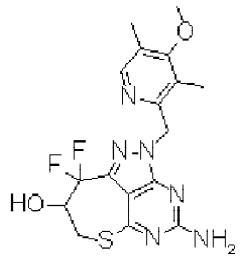
Пример 150

1) Ди-трет-бутил {9,9-дифтор-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



Добавляли 60% гидрид натрия (8 мг) к смеси, состоящей из 4-ди-(трет-бутоксикарбонил)амино-2-(4-метокси-3,5-диметил-пиридин-2-илметил)-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулена примера 40 (57 мг) и дегидратированного диметилформамида (1,5 мл), при охлаждении льдом и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Затем добавляли по каплям раствор N-фторбензолсульфонимида (63 мг) в дегидратированном диметилформамиде (0,5 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Затем органический слой промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В качестве остатка получали указанное в заголовке соединение (83 мг) в виде масла. Хотя продукт содержал примеси, его непосредственно использовали в следующей реакции.

2) 4-Амино-9,9-дифтор-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ол



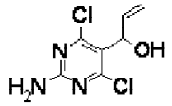
Борогидрид натрия (6 мг) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше дитрет-бутил {9,9-дифтор-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-оксо-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната (41 мг) и метанола (2 мл), при охлаждении льдом и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли к реакционной смеси воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг, 42% суммарно для примера 110) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,47 (2H, дд, J=15,9, 7,6 Гц), 3,53 (1H, д, J= 15,9 Гц), 3,75 (3H, с), 4,59-4,66 (1H, м), 5,34 (2H, шир.с), 5,57 (2H, с), 8,14 (1H, с).

ESI-MC m/z: 409 $(M+H)^+$.

Пример 151

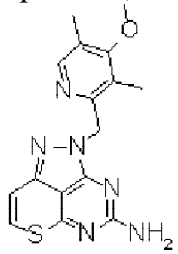
1) 1-(2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)проп-2-ен-1-ол



2-Амино-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (100 г) суспендировали в тетрагидрофуране (4000 мл), и 1 N раствор винилмагнийбромида в тетрагидрофуране (2200 г) добавляли по каплям при охлаждении льдом. По окончании капельного добавления смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение двух часов. Добавляли к реакционному раствору воду (2000 мл) и раствор подкисляли 1 N раствором хлороводородной кислоты (2500 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали с последующим концентрированием. К полученному остатку добавляли метанол с последующим перемешиванием в течение одного часа. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (50 г, 49%) в виде твердого вещества.

ESI-MC m/z: 220 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



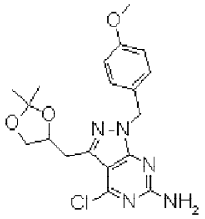
Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя такой же способ, как в примере 1-7), примере 32, примере 35 и примере 36 для полученного выше 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)проп-2-ен-1-ола.

ESI-MC m/z: 341 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,22 (1H, с), 7,06 (1H, д, J=9,8 Гц), 6,72 (1H, д, J=9,8 Гц), 5,45 (2H, с), 5,15 (2H, шир.с), 3,74 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,23 (3H, с).

Пример 152

1) 4-Хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



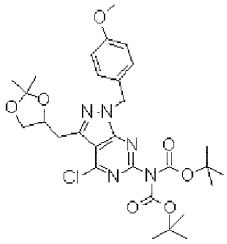
Раствор триэтиламина (29,1 мл) в дихлорметане (100 мл) добавляли к смеси, состоящей из 1-(2-амино-4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-2-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)этан-1-она (16 г), (4-метоксибензил)гидразингидрохлорида (14,1 г) и дихлорметана (400 мл), при охлаждении на ледяной бане в течение 15 минут. После перемешивания при охлаждении на ледяной бане в течение 1,5 часов к реакционной смеси добавляли 0,2 N раствор хлороводородной кислоты (1000 мл) с последующим экстрагированием дихлорметаном (400 мл). Органический слой промывали

насыщенным раствором соли (500 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, 78%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,36 (4H, с), 1,43 (3H, с), 3,10 (1H, дд, J=14,6, 8,2 Гц), 3,43 (1H, дд, J=14,6, 5,4 Гц), 3,75 (1H, дд, J=8,3, 6,6 Гц), 3,77 (3H, с), 4,07 (1H, дд, J=8,3, 5,9 Гц), 4,54-4,61 (1H, м), 5,22 (2H, с), 5,30 (2H, с), 6,82 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,24 (2H, д, J=8,5 Гц).

ESI-MC m/z: 404 $(M+H)^+$.

2) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат

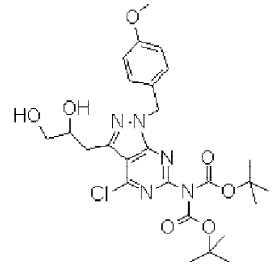


4-Диметиламинопиридин (500 мг) и ди-трет-бутилдикарбонат (53,5 г) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше 4-хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (16,5 г) и тетрагидрофурана (400 мл), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (22 г, 89%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,37 (3H, с), 1,40 (3H, с), 1,45 (18H, с), 3,25 (1H, дд, J=15,1, 7,1 Гц), 3,52 (1H, дд, J=15,1, 5,0 Гц), 3,73-3,81 (1H, м), 3,77 (3H, с), 4,12 (1H, т, J=7,1 Гц), 4,58-4,66 (1H, м), 5,46 (1H, д, J=15,1 Гц), 5,51 (1H, д, J=15,1 Гц), 6,81 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,28 (2H, д, J=7,8 Гц).

ESI-MC m/z: 604 $(M+H)^+$.

3) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат

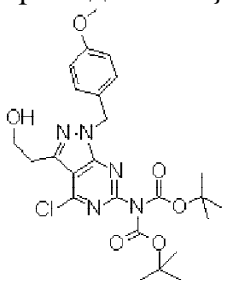


Полученный выше ди-трет-бутил {4-хлор-3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил} имидодикарбонат (22 г) растворяли в метаноле (400 мл). Добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (10 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали и к полученному остатку добавляли воду (100 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом (500 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (19,5 г, 95%) в

виде аморфного вещества.

ESI-MC m/z: 564 $(M+H)^+$.

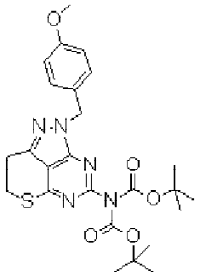
4) Ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-ил}имидодикарбонат



Периодат натрия (19 г) добавляли к смеси, состоящей из полученного выше ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-ил}имидодикарбоната (10 г), тетрагидрофурана (100 мл), метанола (100 мл) и воды (100 мл), при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь разделяли водой (600 мл) и этилацетатом (400 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Метанол (200 мл) добавляли к полученному остатку. Борогидрид натрия (1000 мг) добавляли при охлаждении на ледяной бане, и смесь перемешивали в течение одного часа. Добавляли к реакционной смеси воду (400 мл) с последующим экстрагированием этилацетатом (300 мл) два раза. Затем органические слои промывали насыщенным раствором соли. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г, 90%) в виде масла.

ESI-MC m/z: 534 $(M+H)^+$.

5) Ди-трет-бутил {2-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбонат



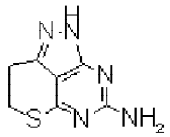
Полученный выше ди-трет-бутил {4-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил}имидодикарбонат (8,5 г) растворяли в дихлорметане (100 мл) и добавляли триэтиламин (4,5 мл). Метансульфонилхлорид (1,9 мл) добавляли при охлаждении на ледяной бане, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном и этилацетатом и промывали водой. Затем органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, после чего фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл) и добавляли моногидрат бисульфида натрия (1,5 г) при охлаждении на ледяной бане. Затем ледяную баню убирали и смесь перемешивали в

течение одного часа. Карбонат калия (3,3 г) добавляли к реакционной смеси с последующим дополнительным перемешиванием в течение 16 часов. Воду (1000 мл) добавляли к реакционной смеси с последующим экстрагированием дихлорметаном (500 мл) два раза. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 74%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,46 (18H, с), 3,23 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,50 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,77 (3H, с), 5,44 (2H, с), 6,82-6,84 (2H, м), 7,28-7,31 (2H, м).

ESI-MC m/z: 514 $(M+H)^+$.

6) 7,8-Дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин

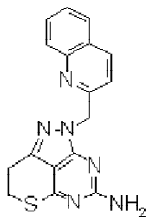


Анизол (2,5 мл) и трифторуксусную кислоту (30 мл) добавляли к полученному выше ди-трет-бутил {2-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-ил}имидодикарбонату (6,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем перемешивали при 55°C в течение шести часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Этилацетат добавляли к полученному остатку с последующим перемешиванием. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,75 г, 78%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 3,06 (2H, с), 3,52 (2H, с).

ESI-MC m/z: 194 $(M+H)^+$.

7) 2-(Хинолин-2-илметил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



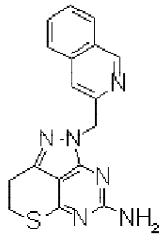
Смесь, состоящую из полученного выше 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амина (30 мг), 2-(хлорметил)хинолингидрохлорида (51 мг), карбоната калия (98 мг) и диметилформамида (1 мл), перемешивали при 60°C в течение ночи. Нерастворимое вещество отделяли фильтрованием, и затем растворитель выпаривали в струе азота. Остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией (ацетонитрил-муравьиная кислота) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 35%) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,15 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,46 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,44 (2H, с), 5,68 (2H, с), 7,17 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,52 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 7,69-7,78 (2H, м), 8,11-8,07 (2H, м).

ESI-MC m/z: 335 $(M+H)^+$.

Пример 153

2-(Изохинолин-2-илметил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



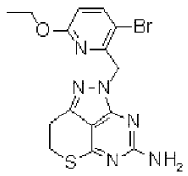
Указанное в заголовке соединение (19 мг, 35%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (30 мг) и 2-(хлорметил)изохинолингидрохлорид (49 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,16 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,47 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,42 (2H, с), 5,65 (2H, с), 7,45 (1H, с), 7,57 (1H, дд, J=8,0, 8,0 Гц), 7,66 (1H, дд, J=8,0, 8,0 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,95 (1H, д, J=8,0 Гц), 9,23 (1H, с).

ESI-MC m/z: 335 $(M+H)^+$.

Пример 154

2-[(3-Бром-6-этоксипиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



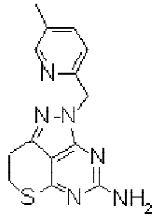
Указанное в заголовке соединение (2 мг, 4%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 3-бром-2-бромметил-6-этоксипиридингидробромид (59 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,41 (3H, т, J=7,0 Гц), 3,19-3,13 (1H, м), 3,48-3,45 (1H, м), 3,79 (1H, кв, J=7,0 Гц), 4,00 (1H, шир.с), 4,38 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,67 (2H, с), 6,58 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,6 Гц).

ESI-MC m/z: 407 $(M+H)^+$.

Пример 155

2-[(5-Метилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



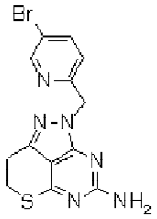
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 14%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-5-метилпиридингидрохлорид (38 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,38 (3H, с), 3,14 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,45 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,47 (2H, с), 7,00 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,44 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,24 (1H, с), 8,41 (1H, с).

ESI-MC m/z: 299 $(M+H)^+$.

Пример 156

2-[(5-Бромпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



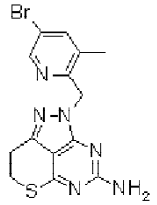
Указанное в заголовке соединение (8 мг, 16%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-5-бромпиридингидрохлорид (38 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,15 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,46 (2H, т, J=6,0 Гц), 5,20 (2H, с), 5,45 (2H, с), 7,01 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 8,63 (1H, д, J=2,2 Гц).

ESI-МС m/z: 363 $(M+H)^+$.

Пример 157

2-[(5-Бром-3-метилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



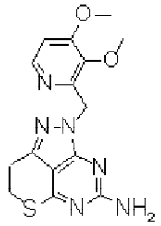
Указанное в заголовке соединение (4 мг, 8%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-3-метил-5-бромпиридин (40 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,38 (3H, с), 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,44 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,23 (2H, с), 5,43 (2H, с), 7,63 (1H, с), 8,45 (1H, с).

ESI-МС m/z: 377 $(M+H)^+$.

Пример 158

2-[(3,4-Диметоксипиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



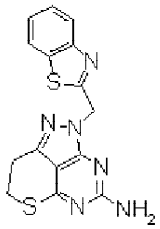
Указанное в заголовке соединение (4 мг, 9%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-3,4-диметоксипиридингидрохлорид (35 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,43 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,84 (3H, с), 3,91 (3H, с), 5,51 (2H, с), 6,79 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,03 (1H, с), 8,18 (1H, д, J=5,4 Гц).

ESI-МС m/z: 345 $(M+H)^+$.

Пример 159

2-(1,3-Бензотиазол-2-илметил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



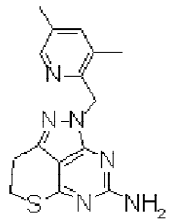
Указанное в заголовке соединение (15 мг, 34%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-бромметилбензотиазол (59 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,18 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,47 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,26 (2H, с), 5,78 (2H, с), 7,38-7,37 (1H, м), 7,47-7,45 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,03 (1H, д, J=8,3 Гц).

ESI-MC m/z: 341 $(M+H)^+$.

Пример 160

2-[(3,5-Диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



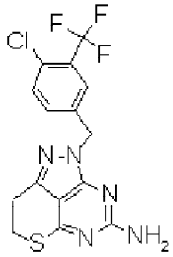
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 12%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-3,5-диметилпиридингидрохлорид (50 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,26 (3H, с), 2,34 (3H, с), 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,42 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,15-5,10 (2H, м), 5,45 (2H, с), 7,18 (1H, с), 8,24 (1H, с).

ESI-MC m/z: 313 $(M+H)^+$.

Пример 161

2-[4-Хлор-3-(трифторметил)бензил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



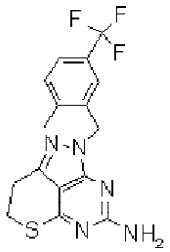
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 10%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 1-хлор-4-хлорметил-2-трифторметилбензол (60 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,13 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,45 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,18 (2H, с), 5,35 (2H, с), 7,46-7,43 (2H, м), 7,68-7,68 (1H, м).

ESI-MC m/z: 386 $(M+H)^+$.

Пример 162

2-[2-Метил-5-(трифторметил)бензил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



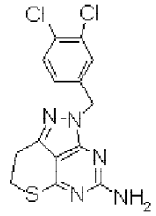
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 10%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-1-метил-4-трифторметилбензол (56 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,14 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,46 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,17 (2H, с), 5,36 (2H, с), 7,29 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,38 (1H, с), 7,44 (1H, д, J=8,0 Гц).

ESI-MC m/z: 366 $(M+H)^+$.

Пример 163

2-(3,4-Дихлорбензил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



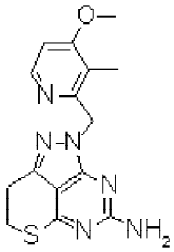
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 10%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 1,2-дихлор-4-хлорметилбензол (51 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,14 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,45 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,17 (2H, с), 5,29 (2H, с), 7,15 (1H, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 7,40-7,38 (2H, м).

ESI-MC m/z: 352 $(M+H)^+$.

Пример 164

2-[(4-Метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (5 мг, 12%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-4-метокси-3-метилпиридингидрохлорид (45 мг).

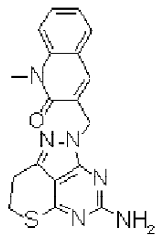
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,43 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,86 (3H,

с), 5,46 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=5,6 Гц), 8,30 (1H, д, J=5,6 Гц).

ESI-MC m/z: 329 $(M+H)^+$.

Пример 165

3-[(4-Амино-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-2-ил)метил]-1-метилхинолин-2(1H)-он



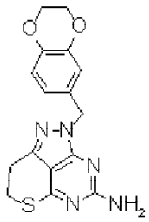
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 18%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (15 мг) и 3-хлорметил-1-метил-1H-хинолин-2-он (33 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,18 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,48 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,75 (3H, с), 5,30 (2H, с), 5,40 (2H, с), 7,20 (1H, дд, J=7,8, 7,8 Гц), 7,32 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,48 (1H, дд, J=7,8, 1,4 Гц), 7,57-7,52 (1H, м).

ESI-MC m/z: 365 $(M+H)^+$.

Пример 166

2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



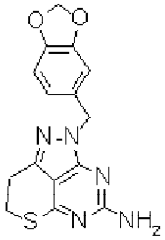
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 19%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (15 мг) и 6-хлорметил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин (29 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,13 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,43 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,24-4,22 (4H, м), 5,22 (2H, с), 6,82-6,81 (3H, м).

ESI-MC m/z: 342 $(M+H)^+$.

Пример 167

2-(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (5 мг, 20%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-

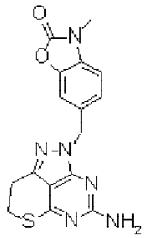
тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (15 мг) и 5-хлорметилбензо[1,3] диоксол (27 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,13 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,44 (2H, т, J=6,2 Гц), 5,19 (2H, с), 5,25 (2H, с), 5,92 (2H, с), 6,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,84-6,82 (2H, м).

ESI-MC m/z: 328 $(M+H)^+$.

Пример 168

6-[(4-Амино-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-2-ил)метил]-3-метил-1,3-бензоксазол-2(3H)-он



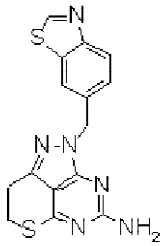
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 14%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (20 мг) и 6-хлорметил-3-метил-3H-бензоксазол-2-он (39 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,13 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,39 (3H, с), 3,46 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,36 (2H, с), 6,94 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,23-7,21 (2H, м).

ESI-MC m/z: 355 $(M+H)^+$.

Пример 169

2-(1,3-Бензотиазол-6-илметил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



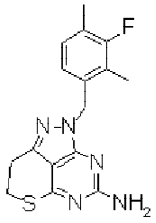
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 14%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (20 мг) и 6-хлорметилбензотиазол (39 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,14 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,47 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,50 (2H, с), 7,52 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,91 (1H, с), 8,07 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,01 (1H, с).

ESI-MC m/z: 341 $(M+H)^+$.

Пример 170

2-(3-Фтор-2,4-диметилбензил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



Указанное в заголовке соединение (10 мг, 29%) получали в виде аморфного

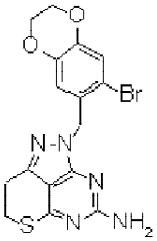
вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2Н-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (20 мг) и 1-хлорметил-3-фтор-2,4-диметилбензол (36 мг).

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3Н, с), 2,29 (3Н, с), 3,44 (2Н, т, J=6,1 Гц), 5,17 (2Н, с), 5,30 (2Н, с), 6,81 (1Н, д, J=7,8 Гц), 6,95 (1Н, м).

ESI-МС m/z: 330 $(M+H)^+$.

Пример 171

2-[(7-Бром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)метил]-7,8-дигидро-2Н-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



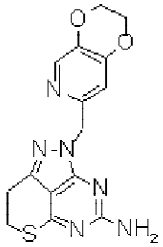
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 12%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2Н-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (20 мг) и 6-бром-7-хлорметил-2,3-дигидробензо[1,4]диоксин (55 мг).

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,16 (2Н, т, J=6,1 Гц), 3,46 (2Н, т, J=6,1 Гц), 4,20-4,18 (4Н, м), 5,16 (2Н, с), 5,35 (2Н, с), 6,40 (1Н, с), 7,09 (1Н, с).

ESI-МС m/z: 420 $(M+H)^+$.

Пример 172

2-(2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)-7,8-дигидро-2Н-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



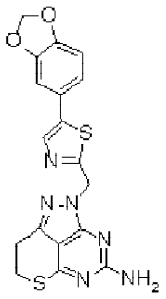
Указанное в заголовке соединение (2 мг, 5,7%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2Н-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (20 мг) и 6-хлорметил-2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин (39 мг).

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,15 (2Н, т, J=6,1 Гц), 3,45 (2Н, т, J=6,1 Гц), 4,29-4,25 (4Н, м), 5,32 (2Н, с), 5,37 (2Н, с), 6,61 (1Н, с), 8,13 (1Н, с).

ESI-МС m/z: 343 $(M+H)^+$.

Пример 173

2-{[5-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил]метил}-7,8-дигидро-2Н-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



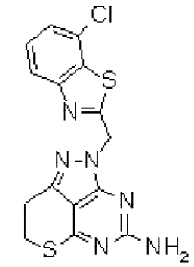
Указанное в заголовке соединение (5 мг, 12%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (20 мг) и 5-бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-хлорметилтиазол (53 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,18 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,48 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,70 (2H, с), 5,99 (2H, с), 6,85 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,27 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,39 (1H, дд, J=8,3, 1,7 Гц).

ESI-MC m/z: 411 $(M+H)^+$.

Пример 174

2-[(7-Хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



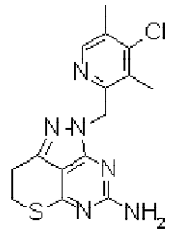
Указанное в заголовке соединение (2 мг, 10%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (10 мг) и 2-бромметил-7-хлорбензотиазол (20 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,19 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,49 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,24 (2H, с), 5,77 (2H, с), 7,37 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,42 (1H, дд, J=7,8, 7,8 Гц), 7,93 (1H, д, J=7,8 Гц).

ESI-MC m/z: 375 $(M+H)^+$.

Пример 175

2-[(4-Хлор-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



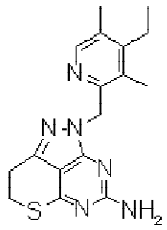
Указанное в заголовке соединение (5,1 мг, 11%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 4-хлор-2-хлорметил-3,5-диметилпиридин (44 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,32 (3H, с), 2,43 (3H, с), 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,43 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,20 (2H, шир.с), 5,49 (2H, с), 8,25 (1H, с).

ESI-MC m/z: 347 $(M+H)^+$.

Пример 176

2-[(4-Этил-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



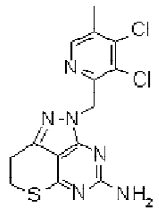
Указанное в заголовке соединение (9,1 мг, 21%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-4-этил-3,5-диметилпиридингидрохлорид, полученный в ссылочном примере 1 (51 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,09 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,25 (3H, с), 2,31 (3H, с), 2,65 (2H, кв, J=7,6 Гц), 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,43 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,34 (2H, с), 5,47 (2H, с), 8,17 (1H, с).

ESI-MC m/z: 341 $(M+H)^+$.

Пример 177

2-[(3,4-Дихлор-5-метилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



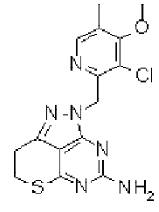
Указанное в заголовке соединение (8,0 мг, 17%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-3,4-дихлор-5-метилпиридингидрохлорид, полученный в ссылочном примере 2 (57 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,36 (3H, с), 3,14 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,45 (2H, т, J=6,1 Гц), 5,22 (2H, с), 5,61 (2H, с), 8,25 (1H, с).

ESI-MC m/z: 367 $(M+H)^+$.

Пример 178

2-[(3-Хлор-4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



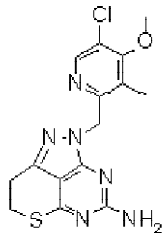
Указанное в заголовке соединение (16 мг, 34%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-3-хлор-4-метокси-5-метилпиридингидрохлорид, полученный в ссылочном примере 3 (56 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 3,14 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,45 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,90 (3H, с), 5,26 (2H, с), 5,58 (2H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 363 $(M+H)^+$.

Пример 179

2-[(5-Хлор-4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин



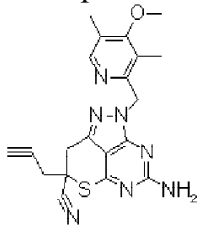
Указанное в заголовке соединение (16 мг, 34%) получали в виде аморфного вещества таким же способом, как в примере 152-7), используя 7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-4-амин примера 152-6) (25 мг) и 2-хлорметил-5-хлор-4-метокси-3-метилпиридингидрохлорид, полученный в ссылочном примере 4 (56 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,33 (3H, с), 3,13 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,44 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,89 (3H, с), 5,19 (2H, с), 5,44 (2H, с), 8,35 (1H, с).

ESI-MC m/z: 363 $(M+H)^+$.

Пример 180

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7-проп-2-ин-1-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбонитрил



4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбонитрил примера 4 (50 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). Добавляли 2 N раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (0,050 мл) при -78°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 минут. Затем добавляли пропаргилбромид (0,015 мл) и смесь перемешивали при той же температуре в течение трех часов. Добавляли к реакционному раствору воду, и затем смесь нагревали до комнатной температуры с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией. Полученное твердое вещество растворяли в 50% растворе трифторуксусной кислоты в дихлорметане (1 мл) с последующим перемешиванием в течение одного часа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и азеотропно дистиллировали с этанолом. Полученное твердое вещество промывали эфиром с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 99%) в виде твердого вещества.

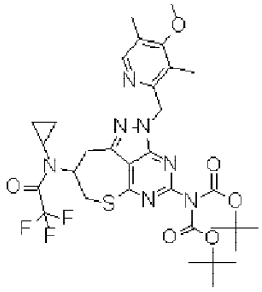
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,34 (1H, дд, J=16,6, 8,5 Гц), 3,44 (1H, дд, J=16,6, 4,6 Гц), 3,74 (3H, с), 3,78 (2H, с), 4,49 (1H, дд, J=8,5, 4,6 Гц), 5,20 (2H, с), 5,45 (2H, д, J=3,2 Гц), 8,20 (1H, с).

ESI-MS; m/z: 406 $(M+H)^+$.

Пример 181

1) Ди-трет-бутил {8-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-

диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбонат

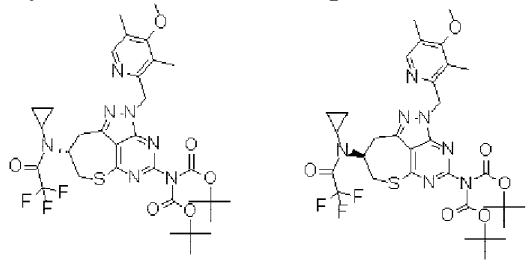


Раствор, содержащий трифторуксусный ангидрид (1,55 г), в дихлорметане (30 мл), добавляли к смеси, состоящей из ди-трет-бутил {8-(циклопропиламино)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната примера 60 (3,0 г) и дихлорметана (60 мл), при охлаждении льдом и смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение двух часов. Реакционную смесь вливали в ледяную воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат:н-гексан; 1:1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, 84%) в виде бесцветного твердого вещества.

ESI-MS; m/z: 708 $(M+H)^+$.

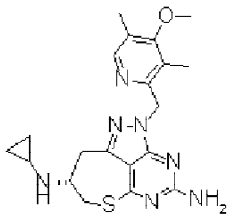
2) Ди-трет-бутил {8-(S)-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбонат

Ди-трет-бутил {8-(R)-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбонат



Ди-трет-бутил {8-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбонат (1,0 г) растворяли в этаноле (20 мл) и оптически разделяли на AD колонке 50×500 мм (15% этанол/н-гексан 50,0 мл/мин). Данную операцию повторяли три раза с получением ди-трет-бутил {8-(S)-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната (RT = 70 мин) (1,3 г, 43%) и ди-трет-бутил {8-(R)-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната (RT = 130 мин) (1,0 г, 33%).

3) N^8-(S)-Циклопропил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин

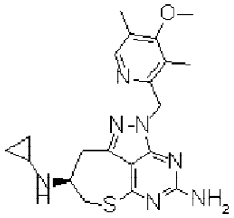


Ди-трет-бутил {8-(S)-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd] азулен-4-ил}имидодикарбонат (400 мг) растворяли в смеси хлороводородная кислота-метанол (50 мл). Внутреннюю атмосферу замещали азотом с последующей укупоркой. Реакционный раствор перемешивали при 65°C в течение двух суток. Реакционный раствор концентрировали, разбавляли этилацетатом (300 мл) и разделяли 30 мл 0,5 N раствора гидроксида натрия при охлаждении льдом. Затем водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния и фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на NH силикагеле (хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 65%) в виде аморфного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,37-0,48 (4H, м), 2,22 (4H, с), 2,26 (3H, с), 3,16-3,32 (4H, м), 3,58-3,60 (1H, шир.м), 3,73 (3H, с), 5,02 (2H, с), 5,45 (2H, с), 8,19 (1H, с).

Пример 182

N^8-(R)-Циклопропил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4,8-диамин

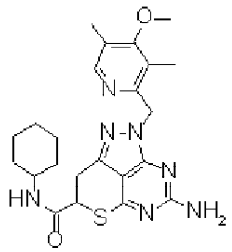


Указанное в заголовке соединение (150 мг, 57%) получали в виде аморфного вещества синтезом таким же способом, как в примере 181, из ди-трет-бутил {8-(R)-[циклопропил(трифторацетил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7,8,9-тетрагидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбоната (450 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,35-0,51 (4H, м), 2,19 (4H, с), 2,27 (3H, с), 3,15-3,32 (4H, м), 3,58-3,62 (1H, м), 3,74 (3H, с), 5,01 (2H, с), 5,45 (2H, с), 8,19 (1H, с).

Пример 183

4-Амино-N-циклогексил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (6 мг, 10%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-

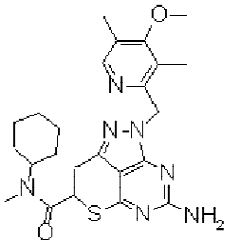
диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (40 мг) и циклогексиламин (0,030 мл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,11-1,17 (2H, м), 1,30-1,37 (2H, м), 1,55-1,69 (6H, м), 2,26 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,27 (1H, дд, J=16,7, 4,3 Гц), 3,60 (1H, дд, J=16,7, 7,7 Гц), 3,69-3,70 (1H, м), 3,80 (3H, с), 4,34 (1H, дд, J=7,7, 4,3 Гц), 5,47 (2H, д, J=3,5 Гц), 6,62 (1H, шир.с), 8,22 (1H, с).

ESI-MC m/z: 468 $(M+H)^+$.

Пример 184

4-Амино-N-циклогексил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-метил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



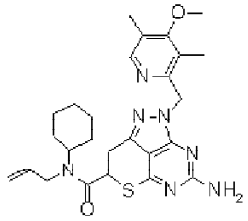
Указанное в заголовке соединение (6 мг, 10%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (40 мг) и N-метилциклогексиламин (0,030 мл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,07-1,81 (10H, м), 2,19-2,22 (6H, м), 2,27-2,28 (3H, м), 2,59-2,60 (3H, м), 3,15-3,20 (1H, м), 3,45-3,51 (1H, м), 3,67-3,69 (1H, м), 3,73 (3H, с), 4,65-4,72 (1H, м), 5,32 (2H, с), 5,42-5,44 (2H, шир.м), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 482 $(M+H)^+$.

Пример 185

N-Аллил-4-амино-N-циклогексил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



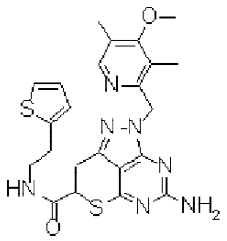
Указанное в заголовке соединение (3 мг, 5%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (40 мг) и N-аллилциклогексиламин (0,038 мл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,07-2,06 (10H, м), 2,24 (3H, с), 2,27 (3H, д, J=6,8 Гц), 3,11-3,19 (1H, м), 3,44-3,51 (1H, м), 3,77-3,77 (3H, шир.м), 3,90-4,04 (2H, м), 4,41 (1H, шир.с), 4,53 (1H, дд, J=10,7, 3,9 Гц), 4,74-4,75 (1H, м), 5,08-5,18 (2H, м), 5,28 (2H, с), 5,48-5,49 (2H, м), 5,80 (1H, шир.с), 8,25 (1H, с).

ESI-MC m/z: 508 $(M+H)^+$.

Пример 186

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-[2-(2-тиенил)этил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



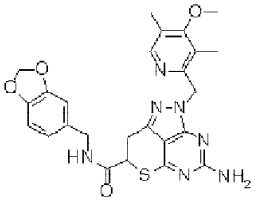
Указанное в заголовке соединение (10 мг, 20%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (40 мг) и 2-(2-тиенил)этанамин (0,024 мл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,91-2,94 (2H, м), 3,22 (1H, дд, J=16,7, 4,8 Гц), 3,40 (1H, дд, J=13,3, 6,2 Гц), 3,52 (1H, дд, J=13,3, 6,2 Гц), 3,70 (1H, дд, J=16,7, 6,2 Гц), 3,75 (3H, с), 4,26-4,28 (1H, м), 5,31 (1H, шир.с), 5,46 (2H, д, J=3,4 Гц), 6,62 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,71 (1H, шир.с), 6,86 (1H, дд, J=5,1, 3,4 Гц), 7,09 (1H, дд, J=5,1, 1,2 Гц), 8,20 (1H, с).

ESI-MC m/z: 496 $(M+H)^+$.

Пример 187

4-Амино-N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



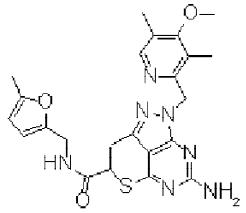
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 30%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)метанамин (0,038 мл).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,16 (3H, с), 2,20 (3H, с), 3,10-3,25 (2H, м), 3,70 (3H, с), 4,18-4,20 (2H, м), 4,59 (1H, дд, J=8,8, 4,4 Гц), 5,31 (2H, с), 5,97 (2H, с), 6,69-6,71 (1H, м), 6,79 (1H, д, J=1,7 Гц), 6,82 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,93 (2H, с), 8,07 (1H, с), 8,75 (1H, т, J=5,8 Гц).

ESI-MC m/z: 520 $(M+H)^+$.

Пример 188

4-Амино-N-(5-метилфуран-2-илметил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (20 мг, 32%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1-(5-метил-2-фурил)метанамин (29 мг).

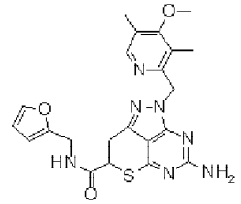
^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,16 (3H, с), 2,20 (3H, с), 2,21 (3H, с), 3,14-3,22 (2H, м), 3,70 (3H, с), 4,20-4,23 (2H, м), 4,56 (1H, дд, J=9,1, 4,4 Гц), 5,30 (2H, с), 5,97-5,97 (1H, м), 6,09 (1H, д,

J=2,9 Гц), 6,93 (2H, с), 8,07 (1H, с), 8,74 (1H, т, J=5,5 Гц).

ESI-MC m/z: 480 $(M+H)^+$.

Пример 189

4-Амино-N-(2-фурилметил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



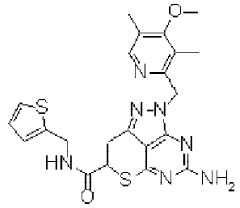
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 33%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1-(2-фурил)метанамин (25 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,16 (3H, с), 2,20 (3H, с), 3,10-3,18 (2H, м), 3,70 (3H, с), 4,27-4,29 (2H, м), 4,57 (1H, дд, J=9,1, 4,4 Гц), 5,30 (2H, с), 6,23 (1H, дд, J=3,2, 0,7 Гц), 6,38 (1H, дд, J=3,2, 2,0 Гц), 6,94 (2H, с), 7,57-7,57 (1H, м), 8,07 (1H, с), 8,79 (1H, т, J=5,5 Гц).

ESI-MC m/z: 466 $(M+H)^+$.

Пример 190

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-(2-тиенилметил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



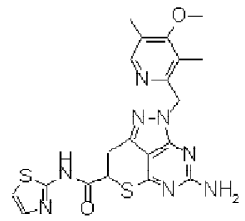
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 32%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1-(2-тиенил)метанамин (29 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,16 (3H, с), 2,20 (3H, с), 3,11-3,18 (2H, м), 3,70 (3H, с), 4,44-4,46 (2H, м), 4,57 (1H, дд, J=8,9, 4,5 Гц), 5,31 (2H, с), 6,94-6,95 (4H, м), 7,38 (1H, дд, J=4,7, 1,7 Гц), 8,07 (1H, с), 8,94 (1H, т, J=5,5 Гц).

ESI-MC m/z: 482 $(M+H)^+$.

Пример 191

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-(1,3-тиазол-2-ил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (20 мг, 33%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-

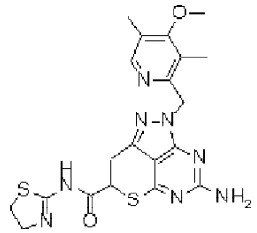
карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1,3-тиазол-2-амин (26 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,19 (3H, с), 2,22 (3H, с), 3,28-3,36 (2H, м), 3,72 (3H, с), 4,79 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,34 (2H, с), 6,97 (2H, с), 7,23 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,48 (1H, д, J=3,4 Гц), 8,10 (1H, с).

ESI-MC m/z: 469 $(M+H)^+$.

Пример 192

4-Амино-N-(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



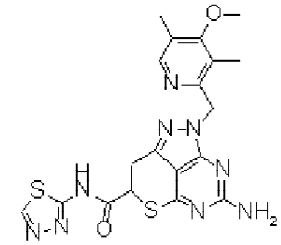
Указанное в заголовке соединение (16 мг, 26%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-амин (36 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,22 (3H, с), 3,08 (1H, дд, J=16,8, 9,4 Гц), 3,22-3,27 (3H, м), 3,62 (2H, т, J=8,1 Гц), 3,71 (3H, с), 4,68 (1H, дд, J=9,4, 4,4 Гц), 5,31 (2H, с), 6,90 (2H, с), 8,09 (1H, с).

ESI-MC m/z: 471 $(M+H)^+$.

Пример 193

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-1,3,4-тиадиазол-2-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



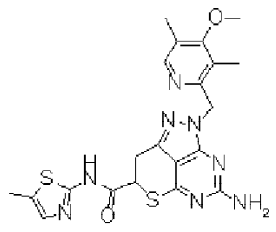
Указанное в заголовке соединение (25 мг, 41%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1,3,4-тиадиазол-2-амин (26 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,22 (3H, с), 3,28-3,31 (2H, м), 3,72 (3H, с), 4,81 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,34 (2H, с), 6,99 (2H, с), 8,10 (1H, с), 9,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 470 $(M+H)^+$.

Пример 194

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



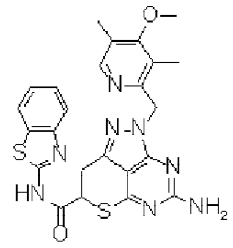
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 32%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 5-метил-1,3-тиазол-2-амин (30 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,33 (3H, с), 3,24 (2H, дд, J=16,8, 7,0 Гц), 3,72 (3H, с), 4,76 (1H, дд, J=7,0, 4,7 Гц), 5,33 (2H, с), 6,99 (2H, с), 7,15 (1H, с), 8,10 (1H, с).

ESI-MC m/z: 483 $(M+H)^+$.

Пример 195

4-Амино-N-1,3-бензотиазол-2-ил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



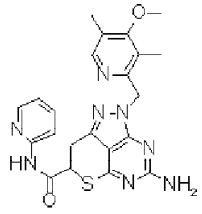
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 33%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и бензотиазол-2-амин (24 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,19 (3H, с), 2,23 (3H, с), 3,35-3,38 (2H, м), 3,72 (3H, с), 4,84 (1H, т, J=5,5 Гц), 5,35 (2H, с), 6,96 (2H, с), 7,30 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,43 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,75 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,94 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,10 (1H, с), 8,28 (1H, с).

ESI-MC m/z: 519 $(M+H)^+$.

Пример 196

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-пиридин-2-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



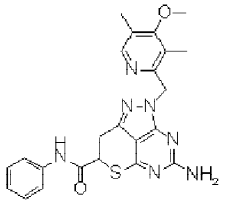
Указанное в заголовке соединение (15 мг, 25%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 3-аминопиридин (24 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,21 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,35 (1H, дд, J=16,7, 4,4 Гц), 3,69-3,73 (4H, м), 4,45-4,48 (1H, м), 5,45 (4H, с), 7,05 (1H, дд, J=7,4, 4,9 Гц), 7,68 (1H, т, J=8,0 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,16 (1H, с), 8,28 (1H, д, J=3,9 Гц), 9,23 (1H, с).

ESI-MC m/z: 463 $(M+H)^+$.

Пример 197

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-фенил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



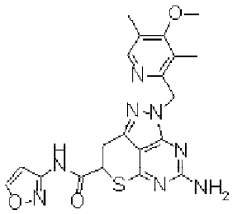
Указанное в заголовке соединение (15 мг, 25%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и анилин (0,025 мл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,35 (1H, дд, J=16,7, 4,2 Гц), 3,62 (1H, дд, J=16,7, 8,8 Гц), 3,76 (3H, с), 4,58 (1H, дд, J=8,8, 4,2 Гц), 5,43 (2H, д, J=4,2 Гц), 7,12 (1H, т, J= 7,4 Гц), 7,32 (1H, т, J=7,4 Гц), 7,53-7,55 (2H, м), 8,12 (1H, с).

ESI-MC m/z: 462 $(M+H)^+$.

Пример 198

4-Амино-N-изоксазол-3-ил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



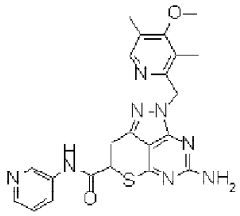
Указанное в заголовке соединение (10 мг, 17%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1,2-оксазол-3-амин (0,019 мл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,34 (1H, дд, J=16,2, 4,6 Гц), 3,74-3,78 (4H, м), 4,47 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,27 (2H, с), 5,45 (2H, д, J=4,6 Гц), 6,99 (1H, с), 8,17 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=1,7 Гц), 9,60 (1H, с).

ESI-MC m/z: 453 $(M+H)^+$.

Пример 199

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-пиридин-3-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



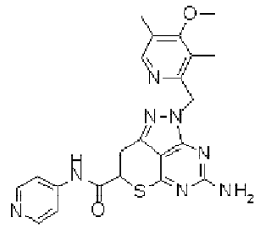
Указанное в заголовке соединение (10 мг, 17%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 3-аминопиридин (24 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,37-3,38 (1H, м), 3,53 (1H, дд, J=16,5, 8,9 Гц), 3,77 (3H, с), 4,62 (1H, дд, J=8,9, 4,2 Гц), 5,44 (2H, с), 7,29-7,32 (1H, м), 8,12 (1H, с), 8,24 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,29 (1H, д, J=4,9 Гц), 8,56 (1H, с).

ESI-MC m/z: 463 $(M+H)^+$.

Пример 200

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-пиридин-4-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



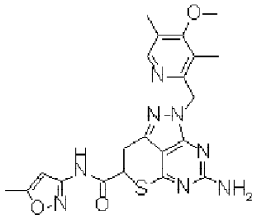
Указанное в заголовке соединение (15 мг, 25%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 4-аминопиридин (24 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 2,29 (3H, д, J=5,6 Гц), 3,34 (1H, дд, J=16,7, 4,2 Гц), 3,53 (1H, дд, J=16,7, 8,8 Гц), 3,77 (3H, с), 4,59 (1H, дд, J=8,8, 4,2 Гц), 5,44 (2H, д, J=4,2 Гц), 7,56 (2H, дд, J=4,9, 1,5 Гц), 8,12 (1H, с), 8,43 (2H, дд, J=4,9, 1,5 Гц).

ESI-MC m/z: 463 $(M+H)^+$.

Пример 201

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-(5-метилизоксазол-3-ил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



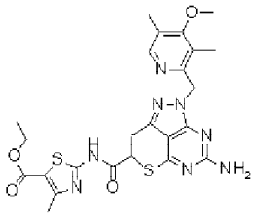
Указанное в заголовке соединение (8 мг, 13%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 5-метил-1,2-оксазол-3-амин (25 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,38-2,41 (9H, м), 3,13 (2H, кв, J=7,1 Гц), 4,01 (3H, с), 4,70 (1H, с), 5,63 (2H, с), 6,61 (1H, с), 8,48 (1H, с).

ESI-MC m/z: 467 $(M+H)^+$.

Пример 202

Этил 2-[({4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-ил}карбонил)амино]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение (20 мг, 32%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и этиловый эфир 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (48 мг).

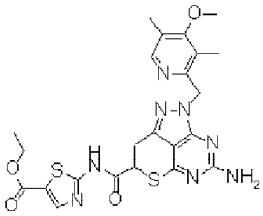
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,33 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,28 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,38 (1H,

дд, J=16,7, 4,4 Гц), 3,59 (1H, дд, J=16,7, 7,4 Гц), 3,82 (3H, с), 4,29 (2H, кв, J=7,1 Гц), 4,65 (1H, дд, J=7,4, 4,4 Гц), 5,50 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,25 (1H, с).

ESI-MC m/z: 555 $(M+H)^+$.

Пример 203

Этил 2-[({4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-ил}карбонил)амино]-1,3-тиазол-5-карбоксилат



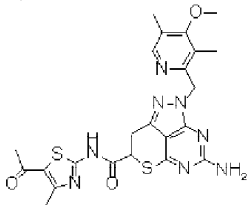
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 29%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и этиловый эфир 2-аминотиазол-5-карбоновой кислоты (45 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,39 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,25 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,36-3,41 (1H, м), 3,55 (1H, дд, J=16,8, 7,5 Гц), 3,77 (3H, с), 4,39 (2H, кв, J=7,5 Гц), 4,63 (1H, дд, J=7,5, 4,4 Гц), 5,45 (2H, с), 7,82 (1H, с), 8,16 (1H, с).

ESI-MC m/z: 541 $(M+H)^+$.

Пример 204

N-(5-Ацетил-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



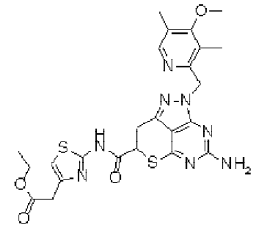
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 30%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 1-(2-амино-4-метилтиазол-5-ил)этанон (40 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,30 (6H, с), 2,49 (3H, с), 2,64 (3H, с), 3,37-3,40 (1H, м), 3,53 (1H, дд, J=16,7, 7,4 Гц), 3,85 (3H, с), 4,68 (1H, дд, J=7,4, 4,4 Гц), 5,51 (2H, д, J=8,6 Гц), 8,26 (1H, с).

ESI-MC m/z: 525 $(M+H)^+$.

Пример 205

Этил {2-[({4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-ил}карбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}ацетат



Указанное в заголовке соединение (20 мг, 28%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-

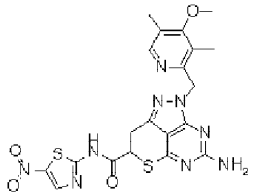
диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и этиловый эфир (2-аминотиазол-4-ил)уксусной кислоты (48 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,30 (3H, с), 2,32 (3H, с), 3,37 (1H, дд, J=16,7, 4,5 Гц), 3,55 (1H, дд, J=16,7, 7,7 Гц), 3,69 (2H, с), 3,88 (3H, с), 4,18 (2H, кв, J=7,2 Гц), 4,67 (1H, дд, J=7,7, 4,5 Гц), 5,54 (2H, д, J=6,6 Гц), 6,82 (1H, с), 8,32 (1H, с).

ESI-МС m/z: 555 $(M+H)^+$.

Пример 206

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



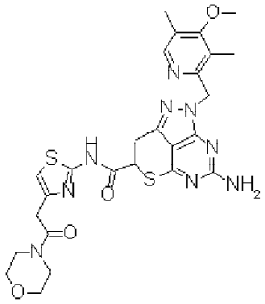
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 30%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 5-нитротиазол-2-амин (38 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,27 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,37 (1H, дд, J=16,7, 4,5 Гц), 3,52 (1H, дд, J=16,7, 7,1 Гц), 3,81 (3H, с), 4,68 (1H, дд, J=7,1, 4,5 Гц), 5,47 (2H, с), 8,17 (1H, с), 8,32 (1H, с).

ESI-МС m/z: 514 $(M+H)^+$.

Пример 207

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



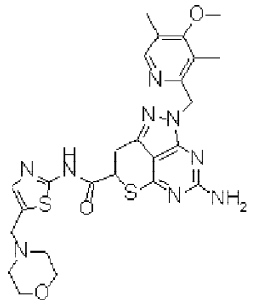
Указанное в заголовке соединение (30 мг, 39%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 2-(2-аминотиазол-4-ил)-1-морфолин-4-ил-этанон (59 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,38-3,39 (1H, м), 3,56-3,62 (9H, м), 3,77 (3H, с), 4,65 (1H, дд, J=7,8, 4,4 Гц), 5,43 (2H, д, J=2,0 Гц), 6,77 (1H, с), 8,13 (1H, с).

ESI-МС m/z: 596 $(M+H)^+$.

Пример 208

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-[5-(морфолин-4-илметил)-1,3-тиазол-2-ил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



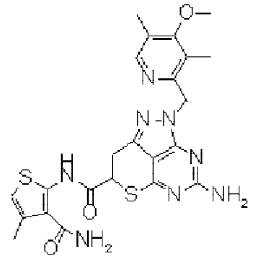
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 27%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 5-(морфолин-4-ил)-1,3-тиазол-2-амин (52 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 2,28 (3H, с), 2,48 (4H, с), 3,38 (1H, д, J=3,9 Гц), 3,53 (1H, дд, J=16,5, 7,7 Гц), 3,70 (4H, т, J=4,5 Гц), 3,77 (3H, с), 4,65 (1H, дд, J=7,7, 4,5 Гц), 5,44 (2H, д, J=2,7 Гц), 7,22 (1H, с), 8,14 (1H, с).

ESI-MC m/z: 568 $(M+H)^+$.

Пример 209

4-Амино-N-(3-карбамоил-4-метил-2-тиенил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



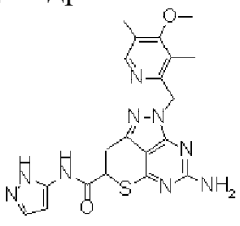
Указанное в заголовке соединение (10 мг, 15%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 2-амино-4-метил-тиофен-3-карбоксамид (40 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,35-3,40 (1H, м), 3,67 (1H, дд, J=16,6, 6,3 Гц), 3,77 (3H, с), 4,67 (1H, дд, J=6,3, 4,6 Гц), 5,42 (2H, д, J=3,4 Гц), 6,53 (1H, д, J= 1,2 Гц), 7,49 (2H, с), 8,14 (1H, шир.с).

ESI-MC m/z: 525 $(M+H)^+$.

Пример 210

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-1H-пиразол-5-ил-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



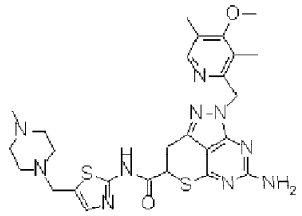
Указанное в заголовке соединение (8 мг, 14%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 5-аминопиразол (22 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,40-3,45 (2H, м), 3,76 (3H, с), 5,44 (2H, с), 5,55 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,98 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,16 (1H, с).

ESI-МС m/z: 452 $(M+H)^+$.

Пример 211

4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1,3-тиазол-2-ил}-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



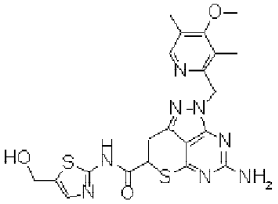
Указанное в заголовке соединение (20 мг, 28%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и 5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,3-тиазол-2-амин (55 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,25 (4H, шир.с), 2,28 (6H, с), 2,48 (8H, шир.с), 3,37 (1H, дд, J=16,8, 4,4 Гц), 3,54 (1H, дд, J=16,8, 8,1 Гц), 3,66 (2H, с), 3,77 (3H, с), 4,65 (1H, дд, J=8,1, 4,4 Гц), 5,44 (2H, д, J=2,9 Гц), 7,22 (1H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-МС m/z: 581 $(M+H)^+$.

Пример 212

4-Амино-N-[5-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоксамид



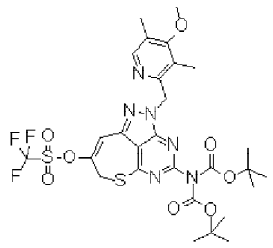
Указанное в заголовке соединение (15 мг, 23%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в примере 12, используя 4-амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-7,8-дигидро-2H-6-тиа-1,2,3,5-тетраазааценафтилен-7-карбоновую кислоту примера 8 (50 мг) и (2-амино-1,3-тиазол-5-ил)метанол (34 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,21 (3H, с), 3,27-3,29 (2H, м), 3,72 (3H, с), 4,57 (2H, д, J=5,1 Гц), 4,78-4,79 (1H, м), 5,34 (2H, с), 5,38 (1H, т, J=5,6 Гц), 6,98 (2H, с), 7,31 (1H, с), 8,10 (1H, с).

ESI-МС m/z: 499 $(M+H)^+$.

Пример 213

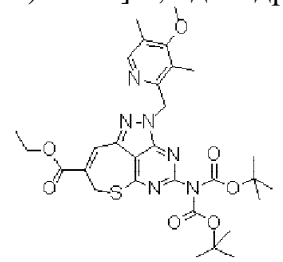
1) 4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил трифторметансульфонат



4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,9-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-он (300 мг) растворяли в дегидратированном дихлорметане (5 мл) при охлаждении на ледяной бане с последующим добавлением триэтиламина (146 мкл). Затем добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (106 мкл) и смесь перемешивали при 0°C в течение трех часов. Насыщенный раствор хлорида аммония добавляли к реакционному раствору с последующим экстрагированием этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (255 мг, 69%).

ESI-MC m/z: 703 $(M+H)^+$.

2) Этил 4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксилат

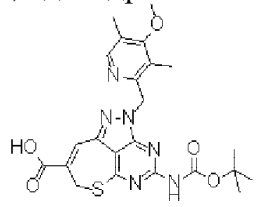


4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илтрифторметансульфонат (25 мг) растворяли в этаноле (2 мл). Триэтиламин (6 мкл) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (2,5 мг) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали в атмосфере моноксида углерода при 40°C в течение трех часов. Реакционный раствор концентрировали, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (14 мг, 62%).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, т, J=7,19 Гц), 1,44 (18H, с), 2,22 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,75 (3H, с), 4,18 (2H, с), 4,31 (2H, кв, J=7,15 Гц), 5,73 (2H, с), 8,02 (1H, с), 8,15 (1H, с).

ESI-MC m/z: 627 $(M+H)^+$.

3) 4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновая кислота



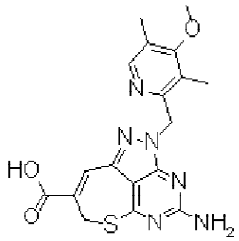
Этил 4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксилат (0,92 г)

растворяли в метаноле (10 мл) при охлаждении на ледяной бане. Добавляли 1 N раствор гидроксида натрия (10 мл) и смесь перемешивали в течение 16 часов, постепенно возвращаясь при этом до комнатной температуры. Реакционный раствор нейтрализовали 0,5 N раствором хлороводородной кислоты, и затем растворитель концентрировали. Полученный остаток разбавляли хлороформом и промывали 10% раствором лимонной кислоты и органический слой сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, и полученный остаток перекристаллизовывали из смеси гексана и этилацетата с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (0,68 г, 91%).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 1,54 (9H, с), 2,25 (3H, с), 2,32 (3H, с), 3,81 (3H, с), 4,18 (2H, с), 5,78 (2H, с), 7,81 (1H, с), 8,07 (1H, с).

ESI-МС m/z: 499 $(M+H)^+$.

4) 4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновая кислота



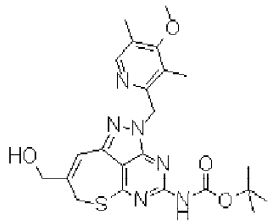
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (15 мг, 63%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (30 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 2,17 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,73 (3H, с), 4,09 (2H, с), 5,50 (2H, с), 7,05 (2H, шир.с), 7,61 (1H, с), 8,05 (1H, с).

ESI-МС m/z: 399 $(M+H)^+$.

Пример 214

1) трет-Бутил {8-(гидроксиметил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



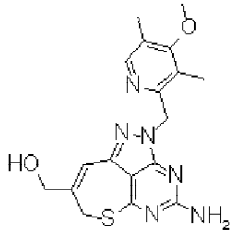
4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) при охлаждении на ледяной бане. Добавляли N-метилморфолин (13 мкл) и этилхлорформиат (12 мкл) с последующим перемешиванием в течение двух часов. Затем к реакционному раствору добавляли борогидрид натрия (12 мг) и метанол (1 мл) и смесь перемешивали в течение трех часов, постепенно возвращаясь при этом до комнатной температуры. Добавляли к реакционному раствору 10% раствор лимонной кислоты с последующим экстрагированием этилацетатом. Полученный органический слой последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, и

полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (35 мг, 72%).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,75 (2H, с), 4,32-4,35 (2H, м), 5,64 (2H, с), 6,85 (1H, т, J=1,38 Гц), 7,43 (1H, с), 8,17 (1H, с).

ESI-MC m/z: 485 $(M+H)^+$.

2) {4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-ил}метанол



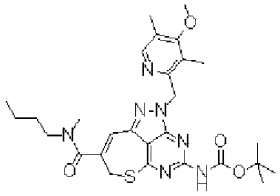
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (15 мг, 54%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил {8-(гидроксиметил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (35 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 3,71 (2H, с), 3,74 (3H, с), 4,31 (2H, д, J=1,38 Гц), 5,19 (2H, шир.с), 5,51 (2H, с), 6,78-6,79 (1H, м), 8,19 (1H, с).

ESI-MC m/z: 385 $(M+H)^+$.

Пример 215

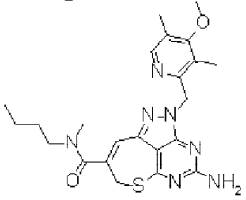
1) трет-Бутил {8-[бутил(метил)карбамоил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (54 мг, 95%) синтезом таким же способом, как в примере 9, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) и н-метил-н-бутиламин (23 мкл).

ESI-MC m/z: 568 $(M+H)^+$.

2) 4-Амино-N-бутил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-метил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (22 мг, 50%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил {8-[бутил(метил)карбамоил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (54 мг).

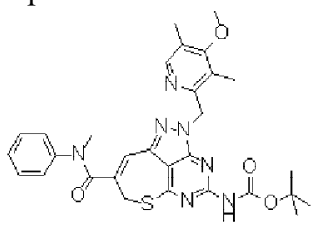
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,89-0,96 (3H, м), 1,26-1,36 (2H, м), 1,54-1,61 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,06 (3H, шир.с), 3,47 (2H, т, J=7,57 Гц), 3,75 (3H, с), 3,94 (2H, с), 5,19 (2H, с),

5,54 (2H, с), 6,89 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 468 $(M+H)^+$.

Пример 216

1) трет-Бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-[метил(фенил)карбамоил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат

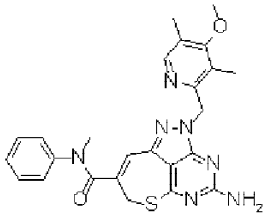


Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (63 мг, 59%) синтезом таким же способом, как в примере 9, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) и N-метиланилин (21 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,51 (9H, с), 2,21 (3H, с), 2,28 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,79 (2H, с), 5,59 (2H, с), 7,03 (1H, с), 7,16-7,24 (3H, м), 7,32-7,39 (3H, м), 8,15 (1H, с).

ESI-МС m/z: 588 $(M+H)^+$.

2) 4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-метил-N-фенил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксамид



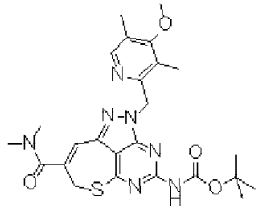
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (23 мг, 44%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-[метил(фенил)карбамоил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (63 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,77 (2H, с), 5,15 (2H, шир.с), 5,48 (2H, с), 6,97 (1H, с), 7,16-7,24 (3H, м), 7,34 (2H, т, J=7,79 Гц), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 488 $(M+H)^+$.

Пример 217

1) трет-Бутил {8-(диметилкарбамоил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат

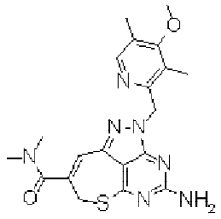


Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (53 мг, количественный выход) синтезом таким же способом, как в примере 9, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) и диметиламингидрохлорид (16 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,22 (3H, с), 2,34 (3H, с), 3,10 (6H, шир.с), 3,75 (3H, с), 3,97 (2H, с), 5,67 (2H, с), 6,97 (1H, с), 7,46 (1H, с), 8,17 (1H, с).

ESI-МС m/z: 526 $(M+H)^+$.

2) 4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N,N-диметил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксамид



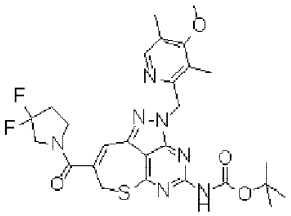
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (17 мг, 40%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил {8-(диметилкарбамоил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (53 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,10 (6H, шир.с), 3,75 (3H, с), 3,95 (2H, с), 5,19 (2H, с), 5,54 (2H, с), 6,92 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 426 $(M+H)^+$.

Пример 218

1) трет-Бутил {8-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил} карбамат

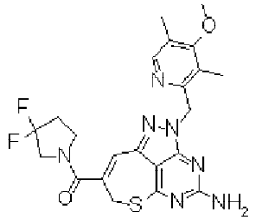


Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (60 мг, количественный выход) синтезом таким же способом, как в примере 9, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) и 3,3-дифторпирролидингидрохлорид (29 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,54-1,57 (9H, м), 2,23 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,37-2,44 (2H, м), 3,76 (3H, с), 3,87 (2H, т, J=6,88 Гц), 3,94 (2H, т, J=12,61 Гц), 4,02 (2H, с), 5,67 (2H, с), 7,10 (1H, с), 7,46 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-МС m/z: 588 $(M+H)^+$.

2) 8-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (23 мг, 46%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил {8-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)карбонил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-

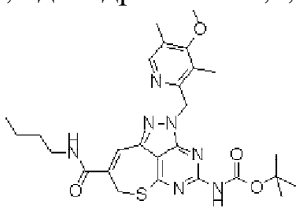
дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (60 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 2,17 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,38-2,47 (2H, м), 3,31-3,34 (2H, м), 3,72 (4H, с), 3,78-3,88 (2H, м), 3,81 (2H, с), 5,47 (2H, с), 7,01 (1H, с), 7,03 (2H, шир.с), 8,06 (1H, с).

ESI-MC m/z: 488 $(M+H)^+$.

Пример 219

1) трет-Бутил {8-(бутилкарбамоил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат

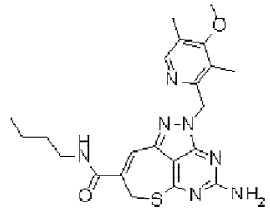


Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (53 мг, 95%) синтезом таким же способом, как в примере 9, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) и н-бутиламин (20 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, т, J=7,34 Гц), 1,35-1,44 (3H, м), 1,50-1,56 (17H, м), 2,22 (3H, с), 2,33 (3H, с), 3,37 (3H, дд, J=12,61, 7,11 Гц), 3,75 (3H, с), 4,14 (2H, с), 5,67 (2H, с), 5,96 (2H, шир.с), 7,29 (1H, с), 7,45 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-MC m/z: 554 $(M+H)^+$.

2) 4-Амино-N-бутил-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксамид



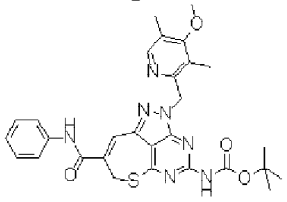
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (27 мг, 62%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил {8-(бутилкарбамоил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (53 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 0,88 (3H, т, J=7,34 Гц), 1,25-1,34 (2H, м), 1,42-1,49 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,24 (3H, с), 3,17 (2H, кв, J=6,42 Гц), 3,72 (3H, с), 4,06 (2H, с), 5,47 (2H, с), 7,02 (2H, шир.с), 7,39 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,40 (1H, т, J=5,50 Гц).

ESI-MC m/z: 454 $(M+H)^+$.

Пример 220

1) трет-Бутил {8-(анилинокарбонил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат



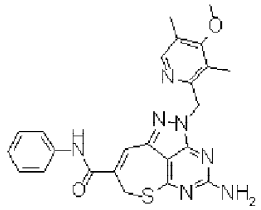
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (56 мг, 97%)

синтезом таким же способом, как в примере 9, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) и анилин (18 мкл).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,57 (9H, с), 2,23 (3H, с), 2,34 (3H, с), 3,76 (3H, с), 4,19 (2H, с), 5,69 (2H, с), 7,16 (1H, т, J=7,34 Гц), 7,36 (2H, т, J=7,79 Гц), 7,49 (1H, с), 7,56 (2H, д, J=7,79 Гц), 7,78 (1H, с), 8,18 (1H, с).

ESI-МС m/z: 574 $(M+H)^+$.

2) 4-Амино-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-N-фенил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксамид



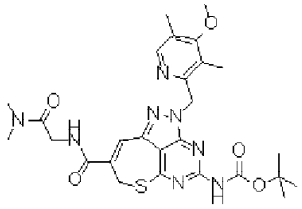
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (25 мг, 54%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил {8-(анилинокарбонил)-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}карбамат (56 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,26 (3H, с), 3,73 (3H, с), 4,15 (2H, с), 5,51 (2H, с), 7,06-7,11 (3H, м), 7,33 (2H, т, J=7,79 Гц), 7,61 (1H, с), 7,71 (2H, д, J=7,79 Гц), 8,08 (1H, с), 10,24 (1H, с).

ESI-МС m/z: 474 $(M+H)^+$.

Пример 221

1) трет-Бутил (8-{[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]карбамоил}-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил)карбамат

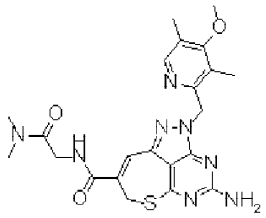


Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (22 мг, 38%) синтезом таким же способом, как в примере 9, используя 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоновую кислоту (50 мг) и ацетат глициндиметиламида (81 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,53 (9H, с), 2,23 (3H, с), 2,33 (3H, с), 3,01 (6H, с), 3,76 (3H, с), 4,12-4,14 (4H, м), 5,68 (2H, с), 7,19 (1H, с), 7,49 (1H, с), 8,19 (1H, с).

ESI-МС m/z: 583 $(M+H)^+$.

2) 4-Амино-N-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-карбоксамид



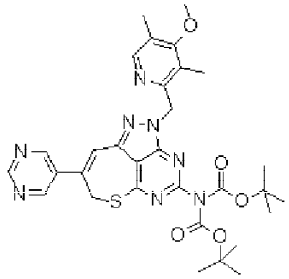
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (10 мг, 60%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя трет-бутил (8-{[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]карбамоил}-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил)карбамат (20 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 2,17 (3H, с), 2,25 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,99 (3H, с), 3,29 (2H, с), 4,01 (2H, д, J=5,96 Гц), 4,08 (2H, с), 5,49 (3H, с), 7,01 (2H, шир.с), 7,48 (1H, с), 8,07 (1H, с), 8,55 (1H, т, J=5,96 Гц).

ESI-MC m/z: 483 $(M+H)^+$.

Пример 222

1) Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пиримидин-5-ил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат

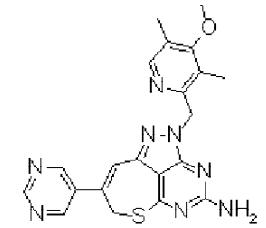


4-[Бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илтрифторметансульфонат (50 мг) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Добавляли пиримидин-5-бороновую кислоту (13 мг), 2 N раствор карбоната натрия (2 мл) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (5 мг) и смесь перемешивали при 40°C в течение двух часов. Вносили в реакционный раствор воду с последующим экстрагированием этилацетатом. Полученный органический слой последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (45 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,45 (9H, с), 1,56 (9H, с), 2,22 (3H, с), 2,32 (3H, с), 3,75 (3H, с), 4,21 (2H, с), 5,73 (2H, с), 7,26 (1H, с), 8,15 (1H, с), 8,90 (2H, с), 9,21 (1H, с).

ESI-MC m/z: 633 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пиримидин-5-ил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (8 мг, 26%)

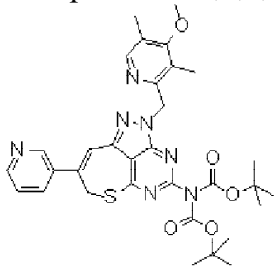
синтезом таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пиримидин-5-ил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат (45 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,73 (3H, с), 4,32 (2H, с), 5,48 (2H, с), 7,01 (2H, шир.с), 7,28 (1H, с), 8,08 (1H, с), 9,11 (2H, с), 9,14 (1H, с).

ESI-МС m/z: 433 $(M+H)^+$.

Пример 223

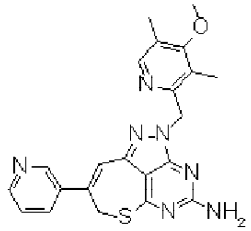
1) Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пиридин-3-ил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат



Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (48 мг, количественный выход) синтезом таким же способом, как в примере 222, используя 4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илтрифторметансульфонат (50 мг) и неопентилгликолевый эфир пиридин-3-бороновой кислоты (21 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,45 (18H, с), 2,22 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,75 (3H, с), 4,21 (2H, с), 5,72 (2H, с), 7,21 (1H, с), 7,65-7,81 (2H, м), 8,16 (1H, с), 8,60 (1H, дд, J=4,58, 1,38 Гц), 8,79 (1H, д, J=1,83 Гц).

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пиридин-3-ил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



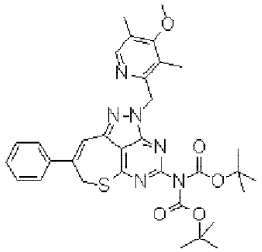
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (12 мг, 36%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-пиридин-3-ил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат (49 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,73 (3H, с), 4,29 (2H, с), 5,47 (2H, с), 6,98 (2H, шир.с), 7,13 (1H, с), 7,43 (1H, дд, J=8,02, 4,81 Гц), 8,04-8,08 (2H, м), 8,54 (1H, дд, J=4,81, 1,60 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,29 Гц).

ESI-МС m/z: 432 $(M+H)^+$.

Пример 224

1) Ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-фенил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат

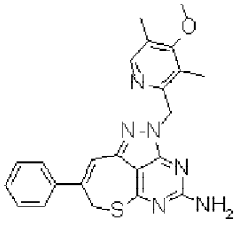


Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (32 мг, 71%) синтезом таким же способом, как в примере 222, используя 4-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-8-илтрифторметансульфонат (50 мг) и фенилбороновую кислоту (13 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,45 (18H, с), 2,22 (3H, с), 2,30 (3H, с), 3,74 (3H, с), 4,22 (2H, с), 5,71 (2H, с), 7,17 (1H, с), 7,35-7,52 (5H, м), 8,17 (1H, с).

ESI-MC m/z: 631 $(M+H)^+$.

2) 2-[(4-Метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-фенил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-амин



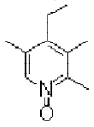
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (12 мг, 55%) синтезом таким же способом, как в примере 2, используя ди-трет-бутил {2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-8-фенил-2,7-дигидро-6-тиа-1,2,3,5-тетраазабензо[cd]азулен-4-ил}имидодикарбонат (32 мг).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-D_6) δ: 2,18 (3H, с), 2,25 (3H, с), 3,73 (3H, с), 4,26 (2H, с), 5,46 (2H, с), 6,96 (2H, шир.с), 7,00 (1H, с), 7,34-7,37 (1H, м), 7,40-7,44 (2H, м), 7,62-7,65 (2H, м), 8,08 (1H, с).

ESI-MC m/z: 431 $(M+H)^+$.

Ссылочный пример 1

1) 1-Оксид 4-этил-2,3,5-триметилпиридина



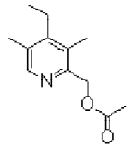
Смесь, состоящую из 1-оксида 4-бром-2,3,5-триметилпиридина (5,76 г), тетрагидрофурана (60 мл), 15% раствора триэтилалюминия в толуоле (40 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,54 г), кипятили с обратным холодильником в течение шести часов. После остывания смеси до комнатной температуры добавляли толуол (60 мл), метанол (12 мл) и затем насыщенный раствор хлорида аммония (18 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение одного часа. После остывания смеси до комнатной температуры нерастворимый материал отделяли фильтрованием и фильтрат сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (3,84 г, 87%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,10 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,22 (3H, с), 2,27 (3H, с), 2,52 (3H, с), 2,62 (2H,

кв, J=7,6 Гц), 8,01 (1H, с).

ESI-MC m/z: 166 $(M+H)^+$.

2) (4-Этил-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилацетат

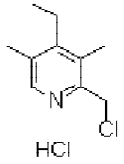


Смесь, состоящую из полученного выше 1-оксида 4-этил-2,3,5-триметилпиридина (3,84 г) и уксусного ангидрида (50 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. После остывания до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе и затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,64 г, 76%) в виде масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,12 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,29 (3H, с), 2,68 (2H, кв, J=7,6 Гц), 5,22 (2H, с), 8,21 (1H, с).

ESI-MC m/z: 208 $(M+H)^+$.

3) 2-Хлорметил-4-этил-3,5-диметилпиридингидрохлорид



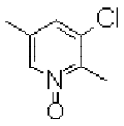
Смесь, состоящую из полученного выше (4-этил-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилацетата (415 мг), метанола (5 мл) и карбоната калия (553 мг), перемешивали при 50°C в течение 30 минут. После остывания до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе и затем промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в хлороформе. Добавляли тионилхлорид (1 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток промывали декантацией с толуолом с получением указанного в заголовке соединения (299 мг, 68%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, т, J=7,7 Гц), 2,50 (3H, с), 2,55 (3H, с), 2,90 (2H, кв, J=7,7 Гц), 5,16 (2H, с), 8,34 (1H, с).

ESI-MC m/z: 184 $(M+H)^+$.

Ссылочный пример 2

1) 1-Оксид 3-хлор-2,5-диметилпиридина



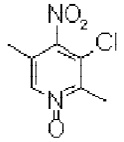
3-Хлор-2,5-диметилпиридин (1,10 г) растворяли в дихлорметане (30 мл). Добавляли при перемешивании м-хлорпербензойную кислоту (1,61 г) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор промывали 1 N гидроксидом натрия и органический слой сушили над

безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,21 г, 99%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,27 (3H, с), 2,59 (3H, с), 7,13 (1H, с), 8,07 (1H, с).

ESI-МС m/z: 158 $(M+H)^+$.

2) 1-Оксид 3-хлор-2,5-диметил-4-нитропиридина

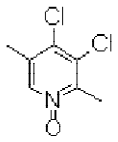


Полученный выше 1-оксид 3-хлор-2,5-диметилпиридина (1,20 г) растворяли в концентрированной серной кислоте (6 мл) и добавляли по каплям смесь кипящей азотной кислоты (9,5 мл) и кипящей серной кислоты (5,5 мл) в течение 25 минут. После перемешивания в данном состоянии в течение 30 минут, смесь перемешивали при 90°C в течение двух часов. Реакционному раствору давали остыть и затем вводили в ледяную воду и нейтрализовали карбонатом аммония при перемешивании при комнатной температуре. Нерастворимое вещество отделяли фильтрованием с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г, 72%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,29 (3H, с), 2,63 (3H, с), 8,13 (1H, с).

ESI-МС m/z: 203 $(M+H)^+$.

3) 1-Оксид 3,4-дихлор-2,5-диметилпиридина

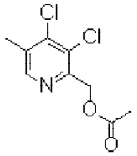


Полученный выше 1-оксид 3-хлор-2,5-диметил-4-нитропиридина (405 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли при перемешивании оксихлорид фосфора (915 мкл) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционный раствор вводили в ледяную воду и нейтрализовали 5 N гидроксидом натрия и насыщенным раствором бикарбоната натрия при перемешивании при охлаждении льдом. Смесь экстрагировали хлороформом, и органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (387 мг, количественный выход) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, с), 2,66 (3H, с), 8,12 (1H, с).

ESI-МС m/z: 192 $(M+H)^+$.

4) (3,4-Дихлор-5-метилпиридин-2-ил)метилацетат

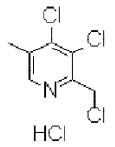


Указанное в заголовке соединение (156 мг, 33%) получали в виде масла таким же способом, как в ссылочном примере 1-2), используя полученный выше 1-оксид 3,4-дихлор-2,5-диметилпиридина (384 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,16 (3H, с), 2,40 (3H, с), 5,32 (2H, с), 8,33 (1H, с).

ESI-MC m/z: 234 $(M+H)^+$.

5) 2-Хлорметил-3,4-дихлор-5-метилпиридингидрохлорид



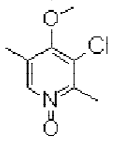
Указанное в заголовке соединение (141 мг, 89%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в ссылочном примере 1-3), используя полученный выше (3,4-дихлор-5-метилпиридин-2-ил)метилацетат (150 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,60 (3H, с), 5,13 (2H, с), 8,56 (1H, с).

ESI-MC m/z: 210 $(M+H)^+$.

Ссылочный пример 3

1) 1-Оксид 3-хлор-4-метокси-2,5-диметилпиридина

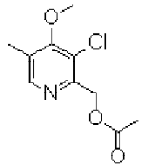


1-Оксид 3-хлор-2,5-диметил-4-нитропиридина, полученный в ссылочном примере 2-2) (700 мг), добавляли к 0,59 М раствору метоксида натрия в метаноле и смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционный раствор концентрировали и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония с последующим экстрагированием хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и затем растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (625 мг, 96%) в виде твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, с), 2,62 (3H, с), 3,87 (3H, с), 8,07 (1H, с).

ESI-MC m/z: 188 $(M+H)^+$.

2) (3-Хлор-4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)метилацетат

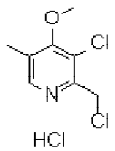


Указанное в заголовке соединение (460 мг, 61%) получали в виде масла таким же способом, как в ссылочном примере 1-2), используя полученный выше 1-оксид 3-хлор-4-метокси-2,5-диметилпиридина (620 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,16 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,92 (3H, с), 5,30 (2H, с), 8,29 (1H, с).

ESI-MC m/z: 230 $(M+H)^+$.

3) 2-Хлорметил-3-хлор-4-метокси-5-метилпиридингидрохлорид



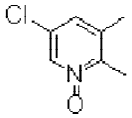
Указанное в заголовке соединение (118 мг, 79%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в ссылочном примере 1-3), используя полученный выше (3-хлор-4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)метилацетат (450 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,45 (3H, с), 4,29 (3H, с), 5,15 (2H, с), 8,43 (1H, с).

ESI-MC m/z: 206 $(M+H)^+$.

Ссылочный пример 4

1) 1-Оксид 5-хлор-2,3-диметилпиридина

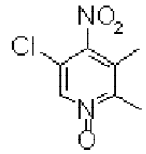


Указанное в заголовке соединение (1,92 г, количественный выход) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в ссылочном примере 2-1), используя 5-хлор-2,3-диметилпиридин (1,72 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, с), 2,46 (3H, с), 7,08 (1H, с), 8,20 (1H, с).

ESI-МС m/z: 158 $(M+H)^+$.

2) 1-Оксид 5-хлор-2,3-диметил-4-нитропиридина

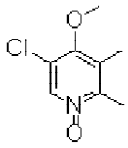


Указанное в заголовке соединение (1,94 г, 79%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в ссылочном примере 2-2), используя полученный выше 1-оксид 5-хлор-2,3-диметилпиридина (1,90 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,33 (3H, с), 2,51 (3H, с), 8,29 (1H, с).

ESI-МС m/z: 203 $(M+H)^+$.

3) 1-Оксид 5-хлор-4-метокси-2,3-диметилпиридина

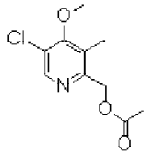


Указанное в заголовке соединение (405 мг, 96%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в ссылочном примере 3-1), используя полученный выше 1-оксид 5-хлор-2,3-диметил-4-нитропиридина (455 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,28 (3H, с), 2,48 (3H, с), 3,86 (3H, с), 8,24 (1H, с).

ESI-МС m/z: 188 $(M+H)^+$.

4) (5-Хлор-4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метилацетат

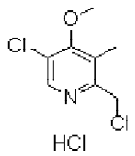


Указанное в заголовке соединение (346 мг, 71%) получали в виде масла таким же способом, как в ссылочном примере 1-2), используя полученный выше 1-оксид 5-хлор-4-метокси-2,3-диметилпиридина (400 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,13 (3H, с), 2,29 (3H, с), 3,92 (3H, с), 5,19 (2H, с), 8,39 (1H, с).

ESI-МС m/z: 230 $(M+H)^+$.

5) 2-Хлорметил-5-хлор-4-метокси-3-метилпиридингидрохлорид



Указанное в заголовке соединение (326 мг, 91%) получали в виде твердого вещества таким же способом, как в ссылочном примере 1-3), используя полученный выше (5-

хлор-4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метилацетат (340 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,47 (3H, с), 4,32 (3H, с), 5,09 (2H, с), 8,54 (1H, с).

ESI-MC m/z: 206 $(M+H)^+$.

Пример 1 испытания: анализ ингибирования роста клеток

Анализ ингибирования роста клеток выполняли с использованием двух типов клеток (линия SK-BR-3 клеток рака молочной железы человека и линия NCI-H460 клеток рака легкого человека).

Клетки каждого типа суспендировали в среде и высевали на 96-луночный планшет при норме 500 клеток/150 мкл/лунку. Испытуемое соединение растворяли в ДМСО и раствор разбавляли средой с получением раствора-образца (концентрация ДМСО: 0,5% или менее). На следующий день после высевания добавляли к клеткам 50 мкл ДМСО-содержащей среды, к которой испытуемое соединение не добавляли (далее называемой раствором, разбавленным ДМСО; концентрация ДМСО: 0,5% или менее), или раствора-образца. Сразу после добавления и через 72 часа после добавления к клеткам раствора-образца и раствора, разбавленного ДМСО, проводили МТТ анализ. МТТ анализ выполняли следующим образом.

Добавляли 5 мг/мл раствора МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромид) по 20 мкл на лунку. Затем планшет инкубировали при 37°C в 5% CO_2 в течение четырех часов. Планшет центрифугировали при 1200 об/мин в течение пяти минут, и затем культуральный супернатант убирали отсасыванием, используя диспенсер. Добавляли ДМСО по 150 мкл на лунку и образовавшийся формазан растворяли. Планшет перемешивали, используя мешалку планшета, чтобы равномерно окрасить соответственные лунки. Измеряли оптическую плотность каждой лунки, используя планшетный ридер, при OD 540 нм с эталоном 660 нм.

Определяли T/C (%) для каждой концентрации по следующей ниже расчетной формуле и вычерчивали кривую зависимости доза-эффект для вычисления концентрации, ингибирующей 50% роста (значение GI_{50}), на основе предположения, что значение OD, измеренное непосредственно после добавления раствора-образца, равно S, значение OD, измеренное через 72 часа после добавления раствора-образца, равно T, и значение OD, измеренное через 72 часа после добавления раствора, разбавленного ДМСО, равно C.

T/C (%) = (T-S)/(C-S) × 100

Результаты показаны ниже.

Таблица 1

	Значение GI_{50} (нМ)	
	SK-BR-3	NCI-H460
Соединение примера 2	148	224
Соединение примера 4	44	69
Соединение примера 9	137	159
Соединение примера 12	150	460
Соединение примера 36	52	86
Соединение примера 37	307	411
Соединение примера 43	91	253
Соединение примера 51	58	150
Соединение примера 67	130	300
Соединение примера 99	320	650
Соединение примера 111	49	94
Соединение примера 115	77	194
Соединение примера 116	37	89
Соединение примера 118	33	510

Соединение примера 123	38	71
Соединение примера 137	67	200
Соединение примера 141	41	260
Соединение примера 145	19	45
Соединение примера 151	48	110
Соединение примера 153	2600	5900
Соединение примера 164	410	760
Соединение примера 165	6800	16000
Соединение примера 167	3300	7300
Соединение примера 172	Не определяли	Не определяли
Соединение примера 174	Не определяли	Не определяли
Соединение примера 175	Не определяли	Не определяли
Соединение примера 176	Не определяли	Не определяли
Соединение примера 181	45	76
Соединение примера 191	20	57
Соединение примера 194	17	37
Соединение примера 218	75	160
Соединение примера 223	140	250

Пример 2 испытания: анализ АТФазы Hsp90

Анализ АТФазы Hsp90 выполняли, используя рекомбинантный дрожжевой белок Hsp90 (далее называемый как rHsp90). ДНК дрожжевого Hsp90 клонировали из библиотеки дрожжевой геномной ДНК традиционным методом. Клонированную ДНК дрожжевого Hsp90 инкорпорировали в плазмиду для экспрессии в Escherichia coli и плазмиду экспрессировали в Escherichia coli с получением rHsp90.

Испытуемое соединение растворяли в ДМСО до 10 мМ. Раствор разбавляли ДМСО с получением восьми концентраций в интервале трехкратных разведений от 4 мМ. Каждый разбавленный раствор дополнительно подвергали 10-кратному разведению буфером для анализа (100 мМ Tris, pH 7,4, 20 мМ KCl, 6 мМ $MgCl_2$) (концентрация каждого раствора испытуемого соединения: 400 мкМ, 133 мкМ, 44,4 мкМ, 14,8 мкМ, 4,94 мкМ, 1,65 мкМ, 0,549 мкМ, 0,183 мкМ; концентрация ДМСО: 10%).

rHsp90 растворяли в ТЕ буфере (20 мМ Tris, pH 7,4, 1 мМ EDTA) до концентрации 2,531 мг/мл. Раствор разбавляли буфером для анализа до 125 мкг/мл и распределяли по 96-луночному планшету для анализа по 40 мкл на лунку (конечная концентрация: 100 мкг/мл).

Раствор испытуемого соединения распределяли по 5 мкл на лунку, и затем растворы в соответственных лунках смешивали, используя планшетную мешалку. 100 мМ АТФ (Sigma, катал. № A-7699) разбавляли буфером для анализа до 1 мМ и распределяли по 5 мкл на лунку (конечная концентрация: 100 мкМ). Растворы в соответственных лунках смешивали, используя планшетную мешалку, и затем планшету давали постоять в инкубаторе при 37°C в течение двух часов.

Реактив BIOMOL GREEN (BIOMOL, катал. № AK-111) распределяли по 100 мкл на лунку и реакцию останавливали. Растворы в соответственных лунках перемешивали с помощью пипетки (три раза) и затем распределяли 34% цитрат натрия по 10 мкл на лунку. Растворы в соответственных лунках перемешивали с помощью пипетки (три раза) и затем плашет оставляли постоять при комнатной температуре в течение 10 минут. Измеряли оптическую плотность при 630 нм каждой лунки, используя микропланшетный ридер.

Отношение оптической плотности группы с добавленным испытуемым соединением к оптической плотности группы без испытуемого соединения (значение T/C) определяли по следующей далее расчетной формуле на основе

предположения, что оптическая плотность лунки, в которую добавляли испытуемое соединение и rHsp90, равна A, оптическая плотность лунки, в которую добавляли только rHsp90, равна B, и оптическая плотность лунки, в которую не добавляли ни испытуемое соединение, ни rHsp90, равна C.

T/C = (A-C)/(B-C)

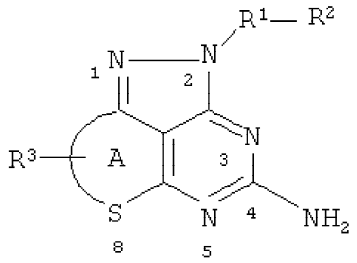
Кроме того, вычисляли концентрацию для 50% ингибирования активности АТФ (значение IC_{50}), используя программу GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, Inc.). Результаты показаны ниже.

Таблица 2

	Значение IC_{50} (мкМ)
Соединение примера 2	1,0
Соединение примера 4	0,87
Соединение примера 9	1,2
Соединение примера 12	2,2
Соединение примера 36	0,97
Соединение примера 37	3,3
Соединение примера 43	1,4
Соединение примера 51	2,4
Соединение примера 67	1,2
Соединение примера 99	0,82
Соединение примера 111	0,81
Соединение примера 115	0,74
Соединение примера 116	1,1
Соединение примера 118	0,61
Соединение примера 123	0,63
Соединение примера 137	0,95
Соединение примера 141	1,0
Соединение примера 145	0,89
Соединение примера 151	0,89
Соединение примера 153	1,9
Соединение примера 164	0,97
Соединение примера 165	2,0
Соединение примера 167	5,4
Соединение примера 172	1,5
Соединение примера 174	3,4
Соединение примера 175	1,2
Соединение примера 176	0,89
Соединение примера 181	3,1
Соединение примера 191	1,5
Соединение примера 194	1,8
Соединение примера 214	0,76
Соединение примера 218	2,3
Соединение примера 223	1,1

Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (1), соль соединения или гидрат соединения:



(1)

где в формуле (1)

R^1 представляет собой метиленовую группу,

R^2 представляет собой

фенильную группу, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

или

гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже

Группы заместителей,

заместителей c), d) и f)-j) из представленной ниже

Группы заместителей,

цикл A представляет собой 6- или 7-членный цикл (где составляющие цикл

атомы цикла A, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода), и

R^3 представляет собой атом водорода или 1-3 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A,

где

каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из

атома галогена,

гидроксигруппы,

карбоксигруппы,

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода,

алкоксигруппы, содержащей 2-8 атомов углерода,

карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель (и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода,

алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода,

фенильной группы,

гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

заместителей c), d), f)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей, алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкилсульфонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода,

арилсульфонильной группы,

гетероарилсульфонильной группы и

карбамоильной группы,

цианогруппы,

фенильной группы,

гетероциклической группы, которая относится к группе, производной из насыщенного или ненасыщенного моноциклического гетероциклического соединения, содержащего один или несколько атомов азота, и которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из карбамоильной группы,

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместителей), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода и гидроксигруппы, и

оксогруппы, и

когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который присоединен к циклу A и может содержать атом кислорода в качестве атома цикла, отличного от атома углерода,

Группа заместителей:

a) алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

b) галогенированная алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

c) атом галогена;

d) гидроксигруппа;

e) оксогруппа;

f) цианогруппа;

g) карбоксигруппа;

h) алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

i) галогенированная алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

j) алкоксикарбонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

k) алканоильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

l) алканоилоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

m) аминогруппа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

n) карбамоильная группа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

o) алканоиламиногруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

p) фенильная группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из представленных выше в данной Группе заместителей a)-d) и f)-o);

q) насыщенная или ненасыщенная 4-7-членная моноциклическая гетероциклическая группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из представленных выше в данной Группе заместителей a)-d) и f)-o).

2. Соединение по п.1, соль соединения или гидрат соединения, где R^2 в формуле (1) представляет собой гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и) выбранные из группы, состоящей из

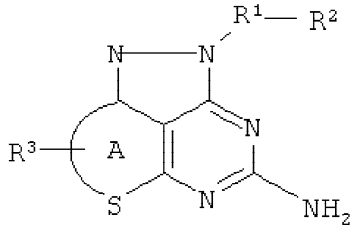
алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной в п.1 Группы заместителей,

заместителей c), d) и f)-j) из представленной в п.1 Группы заместителей.

3. Соединение по п.1, соль соединения или гидрат соединения, где R^2 в формуле (1) представляет собой пиридильную группу, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной в п.1 Группы заместителей,

заместителей c), d) и f)-j) из представленной в п.1 Группы заместителей.

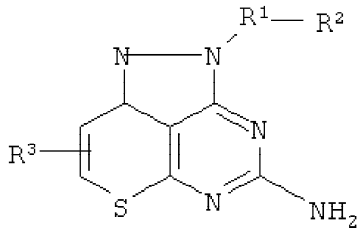
4. Соединение по п.1, соль соединения или гидрат соединения, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1a):



(1a)

где в формуле (1a) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в п.1, соответственно.

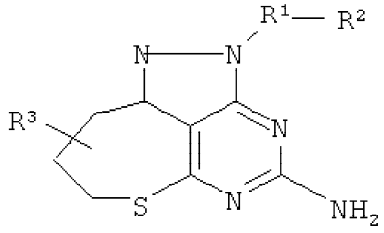
5. Соединение по п.1, соль соединения или гидрат соединения, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1b):



(1b)

где в формуле (1b) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в п.1, соответственно.

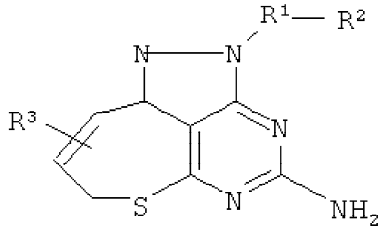
6. Соединение по п.1, соль соединения или гидрат соединения, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1c):



(1c)

где в формуле (1c) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в п.1, соответственно.

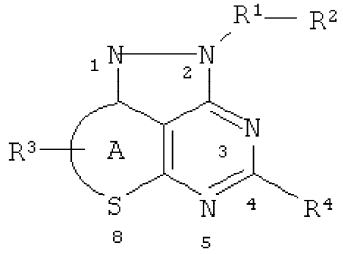
7. Соединение по п.1, соль соединения или гидрат соединения, где формула (1) представляет собой следующую формулу (1d):



(1d)

где в формуле (1d) R^1, R^2 и R^3 - такие, как определено для R^1, R^2 и R^3 в п.1, соответственно.

8. Соединение, представленное формулой (2), соль соединения или гидрат соединения или соли:



(2)

где в формуле (2)

P^1 представляет собой метиленовую группу,

R^2 представляет собой

фенильную группу, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей, или

гетероциклическую группу, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель (и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

заместителей c), d) и f)-j) из представленной ниже Группы заместителей,

цикл A представляет собой 6- или 7-членный цикл (где составляющие цикл атомы цикла A, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода), и

R^3 представляет собой атом водорода или 1-3 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A,

где каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из

атома галогена,

гидроксигруппы,

карбоксигруппы,

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода,

алкоксигруппы, содержащей 2-8 атомов углерода,

карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей, алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода, фенильной группы,

гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из

заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

заместителей c), d), f)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода,

гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкилсульфонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода,

арилсульфонильной группы,

гетероарилсульфонильной группы и

карбамоильной группы,

цианогруппы,

фенильной группы,

гетероциклической группы, которая относится к группе, производной из насыщенного или ненасыщенного моноциклического гетероциклического соединения, содержащего один или несколько атомов азота, и которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

карбамоильной группы,

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода и гидроксигруппы, и оксогруппы, и

когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который присоединен к циклу A и может содержать атом кислорода в качестве атома цикла, отличного от атома углерода,

R^4 представляет собой аминогруппу, содержащую защитную группу,

Группа заместителей:

a) алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

b) галогенированная алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

c) атом галогена;

d) гидроксигруппа;

e) оксогруппа;

f) цианогруппа;

g) карбоксигруппа;

h) алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

i) галогенированная алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

j) алкоксикарбонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

k) алканоильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

l) алканоилоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

m) аминогруппа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

n) карбамоильная группа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

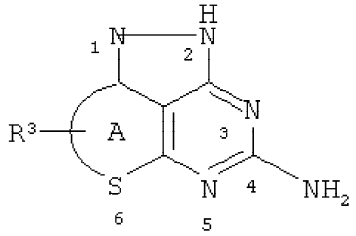
o) алканоиламиногруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

p) фенильная группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из представленных выше в данной Группе заместителей a)-d) и f)-o);

q) насыщенная или ненасыщенная 4-7-членная моноциклическая гетероциклическая группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2

или 3 заместителями, выбранными из представленных выше в данной Группе заместителей a)-d) и f)-o).

9. Соединение, представленное формулой (3), соль соединения или гидрат соединения:



(3)

где в формуле (3)

цикл A представляет собой 6- или 7-членный цикл (где составляющие цикл атомы цикла A, отличные от атома серы в положении 6, являются атомами углерода), и

R^3 представляет собой атом водорода или 1-3 одинаковых или разных заместителя, которыми замещен цикл A,

где каждый из одинаковых или разных заместителей независимо представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из

атома галогена,

гидроксигруппы,

карбоксигруппы,

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода,

алкоксигруппы, содержащей 2-8 атомов углерода,

карбамоильной группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкенильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода,

алкинильной группы, содержащей 2-8 атомов углерода,

фенильной группы,

гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

заместителей c), d), f)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

карбамоилоксигруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже

Группы заместителей,

алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, гетероциклической группы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алкилсульфонильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода,

арилсульфонильной группы,

гетероарилсульфонильной группы и

карбамоильной группы,

цианогруппы,

фенильной группы,

гетероциклической группы, которая относится к группе, производной из насыщенного или ненасыщенного моноциклического гетероциклического соединения, содержащего один или несколько атомов азота, и которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из

карбамоильной группы,

алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

аминогруппы, которая может содержать заместитель(и), выбранные из группы, состоящей из алкильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода, которая может содержать заместитель(и), выбранные из заместителей c)-j) и l)-q) из представленной ниже Группы заместителей,

алканоильной группы, содержащей 1-8 атомов углерода и

гидроксигруппы, и

оксогруппы, и

когда имеется несколько указанных одинаковых или разных заместителей, любые два заместителя из указанных одинаковых или разных заместителей вместе с атомом(ами) углерода, к которому(ым) они присоединены, могут образовывать насыщенный или ненасыщенный конденсированный или спиро 3-8-членный цикл, который присоединен к циклу A и может содержать атом кислорода в качестве атома цикла, отличного от атома углерода,

Группа заместителей:

a) алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

b) галогенированная алкильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

c) атом галогена;

d) гидроксигруппа;

e) оксогруппа;

f) цианогруппа;

g) карбоксигруппа;

h) алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

i) галогенированная алкоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

j) алкоксикарбонильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

k) алканоильная группа, содержащая 1-8 атомов углерода;

l) алканоилоксигруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

m) аминогруппа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

n) карбамоильная группа, которая может быть замещенной одной или одинаковыми или разными двумя алкильными группами, содержащими 1-8 атомов углерода;

o) алканоиламиногруппа, содержащая 1-8 атомов углерода;

p) фенильная группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из представленных выше в данной Группе заместителей a)-d) и f)-o);

q) насыщенная или ненасыщенная 4-7-членная моноциклическая гетероциклическая группа, которая может быть замещенной одним или одинаковыми или разными 2 или 3 заместителями, выбранными из представленных выше в данной Группе заместителей a)-d) и f)-o).

10. Ингибитор HSP90, содержащий соединение по любому из пп.1-7, соль соединения или гидрат соединения.

11. Ингибитор АТФазной активности HSP90, содержащий соединение по любому из пп.1-7, соль соединения или сольват соединения или соли.

12. Ингибитор связывания HSP90 с АТФ, содержащий соединение по любому из пп.1-7, соль соединения или гидрат соединения или соли.

13. Лекарственное средство для лечения рака, содержащее соединение по любому из пп.1-7, соль соединения или гидрат соединения в качестве активного компонента.

14. Противораковое средство, содержащее соединение по любому из пп.1-7, соль соединения или гидрат соединения в качестве активного компонента.

15. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-7, соль соединения или гидрат соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ лечения рака, включающий введение соединения по любому из пп.1-7, соли соединения или гидрата соединения.

17. Применение соединения по любому из пп.1-7, соли соединения или гидрата соединения для изготовления лекарственного средства для лечения рака.