



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006127396/04, 23.12.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.12.2004(30) Конвенционный приоритет:
29.12.2003 US 60/533,335

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2008

(45) Опубликовано: 20.11.2009 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 03/042172 A2, 22.05.2003. WO 00/71129
A, 30.11.2000. RU 2127274 C1, 10.03.1999. RU
2146257 C2, 10.03.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 31.07.2006(86) Заявка РСТ:
US 2004/043169 (23.12.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/066176 (21.07.2005)

Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.
1, 4-й этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.",
пат.пов. Ю.В.Дементьевой, рег.№ 560

(72) Автор(ы):

ФИНК Брайан Е. (US),
ГАВАЙ Апвиникумар В. (US),
ВИТ Грегори Д. (US),
ЧЕН Пинг (US),
МАСТЭЛЕРЗ Хэролд (US),
НОРРИС Дерек Дж. (US),
ТОКАРСКИЙ Джон С. (US),
ЖАО Юфен (US),
ХАН Вен-Чинг (US)

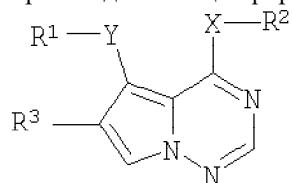
(73) Патентообладатель(и):

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(54) ПИРРОЛОТРИАЗИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ

(57) Реферат:

Описываются новые пирролотриазиновые
производные общей формулы (I)



где R¹ - пиперидинил или пиперазинил,
возможно замещенные;

R² означает фенил, возможно замещенный;R³ - водород;

X означает -NH-;

Y означает -CH₂-;

их фармацевтически приемлемые соли или
стереоизомеры, а также фармацевтические
композиции, их содержащие. Данные соединения
являются ингибиторами киназ и могут найти
применение в медицине, например, в качестве
противораковых агентов. 8 н.и 1 з.п., 2 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 373 209** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006127396/04, 23.12.2004**

(24) Effective date for property rights:
23.12.2004

(30) Priority:
29.12.2003 US 60/533,335

(43) Application published: **10.02.2008**

(45) Date of publication: **20.11.2009 Bull. 32**

(85) Commencement of national phase: **31.07.2006**

(86) PCT application:
US 2004/043169 (23.12.2004)

(87) PCT publication:
WO 2005/066176 (21.07.2005)

Mail address:
**119034, Moskva, Prechistsenskij per., 14, str. 1, 4-j
ehtazh, "Goulingz Internehshnl Ink.", pat.pov.
Ju.V.Dement'evoy, reg.№ 560**

(72) Inventor(s):

**FINK Brajan E. (US),
GAVAJ Ashvinikumar V. (US),
VIT Gregori D. (US),
ChEN Ping (US),
MASTEHLERZ Khehrold (US),
NORRIS Derek Dzh. (US),
TOKARSKI Dzhon S. (US),
ZhAO Jufen (US),
KhAN Ven-Ching (US)**

(73) Proprietor(s):

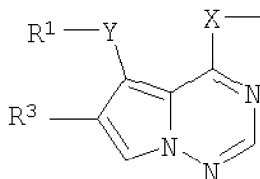
BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US)

(54) PYRROLOTRIAZINE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: new pyrrolotriazine derivatives of
general formula (I) $R^1 - Y$ $X - R^2$ are



described, where R^1 is possibly substituted

piperidinyl or piperazinyl; R^2 is possibly substituted phenyl; R^3 is hydrogen; X is -NH-; Y is -CH₂-; as well as their pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers, and pharmaceutical compositions containing said compounds.

EFFECT: given compounds are kinase inhibitors and can be used in medicine, for example as anticancer agents.

9 cl, 267 ex, 2 dwg

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность тирозинкиназы рецепторов фактора роста, таких как HER1, HER2, HER3 и HER4, тем самым делая их пригодными в качестве противораковых агентов. Соединения также пригодны для лечения болезней, не являющихся раковыми, которые ассоциируются с путями трансдукции сигналов, работающих при помощи рецепторов фактора роста, таких как HER1, HER2, HER3 и HER4.

Предпосылки создания изобретения

Рецепторные тирозинкиназы (RTKs) играют важную роль в трансмиссии биохимических сигналов через плазменную мембрану клеток. Эти трансмембранные молекулы состоят из внеклеточного связывающего лиганд домена, соединённого через сегмент в плазменной мембране с внутриклеточным доменом тирозинкиназы.

Семейство рецепторов фактора эпидермального роста человека (HER) состоит из четырёх отдельных рецепторных тирозинкиназ, обозначаемых HER1, HER2, HER3 и HER4. Эти киназы обозначают также как erbB1, erbB2 и т.д. HER1 обычно также обозначается как рецептор фактора эпидермального роста (EGF). За исключением HER3 эти рецепторы обладают характеристической активностью протеинкиназы, которая специфична для тирозиновых остатков фосфо-акцепторных белков. HER киназы экспрессированы в большинстве эпителиальных клеток, а также опухолевых клеток эпителиального происхождения.

Они также часто экспрессированы в опухолевых клетках мезенхимального происхождения, например, таких как саркомы или рабдомиосаркомы. RTKs, такие как HER1 и HER2, участвуют в пролиферации клеток и ассоциируются с такими болезнями, как псориаз и рак. Нарушение сигнальной трансдукции путём ингибирования этих киназ будет оказывать антипролиферативное и терапевтическое действие.

Ферментативная активность рецепторных тирозинкиназ может стимулироваться или чрезмерной экспрессией, или димеризацией, опосредованной лигандами. Образование гомодимеров, а также гетеродимеров было показано на примере семейства рецепторных HER. Примером гомодимеризации является димеризация HER1 (рецептор

EGF) при помощи одного из лигандов семейства EGF (которое включает EGF, трансформирующий фактор-альфа роста, бетацеллюлин, связывающий гепарин EGF и эпирегулин). Гетеродимеризация среди четырёх рецепторных киназ HER может быть ускорена за счёт связывания членов герегулинового (называемого также нейрегулиновым) семейства лигандов. Такая гетеродимеризация, как включающая HER2 и HER3 или комбинацию HER3/HER4, приводит к значительной стимуляции активности тирозинкиназы рецепторных димеров, даже несмотря на то, что один из рецепторов (HER3) является ферментативно инертным. Было показано, что активность киназы HER2 активируется также за счёт переэкспрессии одного рецептора в ряде типов клеток. Активация рецепторных гомодимеров и гетеродимеров приводит к фосфорилированию тирозиновых остатков рецепторов и других внутриклеточных белков. Это сопровождается активацией внутриклеточных сигнальных путей, таких как те, которые вовлекают протеинкиназу, ассоциированную с микротрубочками (MAP киназа), и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3 киназу). Активация этих путей, как было показано, приводит к пролиферации клеток и ингибированию апоптоза. Было показано, что ингибирование сигнала HER киназы ингибирует пролиферацию клеток и их выживание.

Все протеинкиназы содержат структурно консервативный каталитический домен из примерно 250–300 остатков аминокислот¹. На Фиг. 1 показана рентгено- структура HER1², которая охватывает в высокой степени консервативные признаки всех членов семейства протеинкиназ. Складка протеинкиназы разделяется на два субдомена или доли. Меньшая N-концевая доля или N-доля состоит из пятинитевого β-листа и одной выступающей альфа-спирали, называемой спиралью альфа-С. С-доля (участок) больше и является преимущественно спиральной. Две эти доли соединены единичной полипептидной нитью (участок линкера/шарнира), которая действует как шарнир, вокруг которого два домена могут вращаться по отношению друг к другу при связывании АТР и/или субстрата.

АТР связана в глубокой расселине между двумя долями и находится под консервативной петлёй, соединяющей нити β1 и β2. Эта фосфатная связывающая петля или Р-петля, содержит участок консервативной обогащённой глицином последовательности (GXGXφG), где φ обычно является тирозином или фенилаланином. Остатки глицина дают возможность петле приблизиться очень близко к фосфатам АТР и координировать их путём взаимодействий основных цепей. Консервативная ароматическая боковая цепь кэпирует сайт передачи фосфата. АТР связана с ферментом при помощи водородных связей между ферментом аденина и атомами основной цепи линкера и рибозное кольцо связано с остатками в начале С-концевого домена.

Оптимальная передача фосфора требует точного пространственного расположения нескольких каталитических остатков, которые являются абсолютно консервативными среди всех известных киназ. Asp813 и Asn818 (нумерация HER1, как указано в ссылке 2, или Asp837 и Asn842, как видно из REFSEQ: NM 005228) происходят из консервативной петлевой структуры у основания активного сайта, называемого каталитической петлёй. Asp813 взаимодействует с гидроксильной боковой цепью субстрата, в то время как Asn818 участвует в образовании водородных связей, которые ориентируют Asp813. Asn818 и другой абсолютно консервативный каталитический остаток, Asp831 (Asp855, как видно в REFSEQ: NM 005228) также требуются для связывания двух двухвалентных катионов металла, участвующих в координации трифосфатной группы.

Многочисленные структуры комплексов с АТР, их аналоги или ингибиторы с малыми молекулами, связанные с различными протеинкиназами, позволили получить чёткое описание организации каталитического домена и расселины, связывающей АТР и сходства и различия, которые существуют на участке связывания³. Теперь ясно, что имеются участки в расселине связывания, которые не заняты АТР, и они характеризуются структурным разнообразием между членами семейства киназ. На Фиг. 2 показано взаимодействие АТР с шарнирным участком циклинзависимой киназы 2 человека (CDK2)⁴. Родовые участки всех известных сайтов связывания киназы и АТР трансдифференцированы на Фигуре как (1) участок связывания аденина; (2) карман рибозы; (3) карман связывания фосфата; (4) в основном гидрофобный участок 1 за адениновым кольцом и (5) участок 2, расселина или тоннель, смежный с рибозным карманом и N3 азотом аденина, который направлен к поверхности домена киназы. Доступные структуры комплексов киназа/ингибитор показывают, что можно получить преимущество от участков, не занятых АТР, например участков 1 и 2, для увеличения взаимодействия при связывании и, следовательно, активности связывания благодаря различию в последовательностях у киназ на этих участках модулируют также селективность.

Сочетание кристаллографии, моделирования, скрининга и достижения медицинской химии привело к пониманию способа связывания пиррол-триазинового хемотипа в сайте связывания АТР. На основе рентгеновской кристаллической структуры ингибитора пирролтриазинового хемотипа в VEGFR-2 было показано, что пирролтриазиновое кольцо связывается в адениновом кармане и осуществляет некоторые ключевые взаимодействия на шарнирном участке подобно АТР. При этом C5 группа направлена в сильно консервативные рибоз-фосфатные карманы. C4 группа, в зависимости от её химического состава, может быть направлена к участку 1

специфичности и С6 группа направлена к участку специфичности 2. Моделирование примеров этого хемотипа в HER1 показывает, что С5 группа, заявленная в данной заявке, может занимать, по меньшей мере, рибоз-фосфатный карман и взаимодействовать с, по меньшей мере, одним или более полностью консервативными остатками, участвующими в фосфатном связывании, например, Asn818 и Asp831 (нумерация HER1).

Консервативная природа структуры киназного каталитического ядра делает его превосходной мишенью для родового темплата киназного ингибитора, обеспечиваемого пирролтирозиновым кольцом и С5 группой. Этот темплат может быть успешно дериватизирован с получением специфических и активных киназных АТР-конкурентных ингибиторов путём таргетирования слабо консервативных областей сайта связывания АТР.

Теперь неожиданно было установлено, что соединения по изобретению и другие соединения, такие, как описанные в патентах США 5,457,105, 5,616,582 и 5,770,599, которые содержат анилиновое производное в качестве заместителя в С4-положении бициклического кольца, проявляют активность как HER1, так и HER2.

Ссылки

(1) S. K. Hanks and T. Hunter, Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: V (catalytic) domain structure and classification. FASEB J. 9 (1995), pp 576–596.

(2) PDB ID: 1M14

Stamos, J., Sliwowski, M. X., Eigenbort, C.,: Structure of the Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Domain Alone and Complex with a 4-Anilinoquinazoline Inhibitor. J. Biol. Chem. 277 pp. 46265 (2002).

(3) H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gililand, T. N. Bhat, H. Weissig, i. N. Shindyalov, Boume. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research, 28 pp. 235–242 (2000): website: <http://www.pdb.org/>.

(4) PDB ID: 1HCK

Schulze-Gahmen, U., De Bondt, H. L., Kim, S. H.: High-resolution crystal structures of human cyclin-dependent kinase 2 with and without ATP: bound waters and natural ligand as guides for inhibitor design. J Med. Chem. 39 pp. 4540 (1996).

Краткое описание рисунков

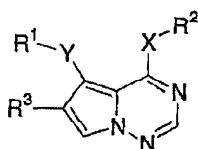
На Фиг.1 показана рентгеновская структура HER1 с ключевыми элементами типичной киназы.

На Фиг. 2 показана рентгеновская структура комплекса CDK2 с АТР. Различные участки типичного сайта связывания АТР трансдифференцированы.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение предусматривает соединения формулы I, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы получения таких соединений.

Согласно настоящему изобретению предлагаются соединения формулы I:



(I),

где символы имеют следующие значения и для каждого случая независимо выбираются из:

R¹ обозначает циклоалкил или замещённый циклоалкил, арил или замещённый арил, гетероциклил или замещённый гетероциклил;

R² обозначает арил, замещённый арил, гетероарил или замещённый гетероарил, гетероциклил или замещённый гетероциклил;

R³ обозначает водород, алкил или замещённый алкил;

X обозначает простую связь, -NR³ или -O-;

Y обозначает простую связь, алкил или замещённый алкил, алкенил или замещённый алкенил, алкинил или замещённый алкинил;

или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры, при условии, что R² не является индазолилом или замещённым индазолилом.

Эти соединения ингибируют активность тирозинкиназы рецепторов факторов роста, таких как HER2.

Согласно другому варианту изобретения предусматривает соединения формулы I где

R¹ обозначает гетероциклил или замещённый гетероциклил;

R^2 обозначает арил, замещённый арил, гетероарил или замещённый гетероарил;

R^3 обозначает водород;

X обозначает $-NR^3$ или $-O-$;

Y обозначает алкил или замещённый алкил;

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

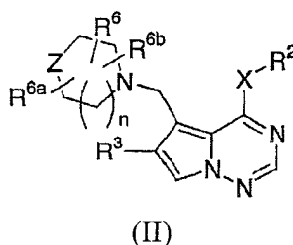
Предпочтительные заместители R^2 включают оксазолил, тиенил, пиридинил, тиазолил, пиазинил и фенил, которые все могут иметь один или несколько заместителей.

Предпочтительные заместители R^1 включают:

бензил, имидазолил-этил, (метилимидазолил)этил, пиперидинилэтил, пиридинил-пропил, пиридинилметил, морфолинилэтил, (метилимидазолил)метил, пиридинилэтил, аминопиперидинилметил, 4-амино-1-метилпиперидин-3-ол, (метил-пиперазинил)этил, пиридинилэтил, (метилпиперидинил)этил, (метилимидазолил)-пропил, (метилпиперидинил)метил, (метилпиперазинил)пропил, диизопропил-аминоэтил, пиперидинилпропил, диметиламиноэтил, диметиламинопропил, [(трифторацетил)пиперидинил]пропил, пиперидинилэтил, пиперазинилэтил, пиперазинилпропил, пирролидинилэтил, тиазолилэтил, тиазолилпропил, (диметиламиноэтокси)этил, имидазолилпропил, [(трифторацетил)пиперидинил]пропил, (пиперазинилэтокси)этил, [(трифторацетил)пиперазинил]этил, пиперидинил-метил, пиазолилэтил, (аминоэтокси)этил, (метоксиэтокси)этил, пиазолил-пропил, [(метоксиэтил)метиламино]этил, морфолинилпропил, (цианометилпиперазинил)этил, [(цианоэтил)метиламино]этил, [(метоксиэтил)пиперидинил]метил, [(метоксиэтил)пиперидинил]этил, [(фторэтил)метиламино]этил, [(фторэтил)-метиламино]пропил, (метилпиперидинил)пропил, [(метансульфонилэтил)-пиперазинил]этил, [(цианоэтил)пиперазинил]этил, [(метоксиэтил)пиперазинил]-этил, [(метоксиэтил)метиламино]пропил, (цианометилметиламино)пропил, (цианометилметиламино)этил, [(метансульфонилэтил)метиламино]пропил, (дифторпиперидинил)пропил, (дифторпиперидинил)этил, [(цианоэтил)метиламино]пропил, [(метансульфонилэтил)метиламино]этил, [(трифторэтил)пиперазинил]этил, [цианометил(метансульфонилэтил)амино]пропил, [цианометил(метансульфонилэтил)амино]этил, (цианометилпиперазинил)пропил, [(метансульфонилэтил)пиперазинил]пропил, [(цианоэтил)пиперазинил]пропил, [(трифторэтил)-пиперазинил]пропил, (метансульфонилэтиламино)этил, [(цианоэтил)пиперидинил]метил, (цианометилпиперидинил)метил, (гидроксипиперидинил)пропил, [(метансульфонилэтил)пиперидинил]метил, пиперидинилметил, пиперидинил,

имидазолилпропил, 1-метил-[1,4]-дiazепан-6-ол, метансульфонилпропил, (метан-
 сульфонилэтиламино)пропил, пирролидинилметил, метансульфонилэтил, (циано-
 метиламино)этил, (цианометиламино)пропил, (диоксотiomорфолинил)пропил,
 5 (оксопиперидинил)пропил, [(дифторэтил)метиламино]этил, морфолинилметил,
 (гидроксипирролидинил)пропил, (гидроксипиперидинил)пропил, пирролидинил- метил,
 (гидроксипирролидинил)пропил, метилпиперидинил, (метилпирролиди- нил)метил,
 10 морфолинилметил, пирролидинилметил, (метилтетрагидро- пиридинил)метил,
 (цианозтил)пиперидинил, азетидинил, (метансульфонил- этил)пиперидинил,
 (цианометил)пиперидинил, изопропилпиперидинил, пропилпиперидинил,
 15 ацетилпиперидинил, этилпиперидинил, аллил.пиперидинил, тетрагидропиранил,
 (гидроксиэтил)пиперидинил, (метилпирролидинил)метил, (метоксиэтил)пиперидинил,
 пиперидинил, (метоксиэтил)азетидинил, (метокси- метоксиметилэтил)пиперидинил,
 (метоксияцетил)пиперидинил, метоксикарбо- нилпиперидинил,
 20 (гидроксиацетил)пиперидинил, пиперидинацетоксиэтил- карбоновая кислота,
 ацетоксиметилэтилпиперидинкарбоновая кислота, гидрокси- пиперидинил,
 аминоциклогексил, пиперидинил, метилоксодиоксолилметил- пиперидинкарбоновая
 25 кислота, гидроксиметилпиперидинил, (аминометил)- циклогексил,
 аминометилциклогексил, гидроксипиперидинилметил, морфолинил, аминоциклогексил,
 гидроксиметилпиперидинил, тетрагидропиранил, метансуль- фонилпропил,
 30 аминометилпропил, аминоциклогексил, аминометилциклогексил,
 (гидроксипиперидинил)пропил, пиперидинил, аминопропил, морфолинилметил,
 пиперидинил, (трет.бутоксикарбонилморфолинил)метил, бензил, имидазолил- этил,
 пиперидинилэтил, метоксиэтил, (диэтиламино)-(метоксиэтил), пирроли- динилэтил,
 35 ацетамид и метил.

Согласно другому варианту данное изобретение предусматривает соединения
 40 формулы II:



где

X обозначает простую связь, $-NR^3-$ или $-O-$;

Z обозначает $-R^6-CH-$ или $-NR^7-$;

R^2 обозначает арил или замещённый арил, гетероарил или замещённый гетероарил;

R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода и алкила и замещённого алкила;

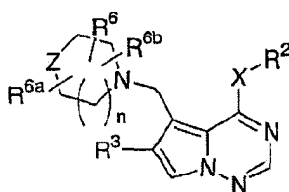
R^6 , R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из одного или более
 5 водорода, галогена, алкила, алкокси, арилокси, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$,
 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NAlкила}$, $-\text{NHCOалкила}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{алкила}$,
 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OCONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCF}_3$, два из этих заместителей могут быть
 10 присоединены к одному и тому же атому углерода в кольце, при условии, что получаемое
 соединение является химически стабильным;

R^7 обозначает водород, алкил или $-\text{NH}_2$; и

n равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Согласно другому варианту изобретение относится к соединениям формулы III:



(III)

где

X обозначает простую связь, $-\text{NR}^3$ или $-\text{O}-$;

R^2 обозначает арил или замещённый арил, гетероарил или замещённый гетероарил;

R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, алкила и замещённого алкила;

R^6 , R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из одного или более
 35 водорода, галогена, алкила, алкокси, арилокси, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$,
 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NAlкила}$, $-\text{NHCOалкила}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{алкила}$,
 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OCONR}^4\text{R}^5$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCF}_3$, два из этих заместителей могут быть
 40 присоединены к одному и тому же атому углерода в кольце, при условии, что получаемое
 соединение является химически стабильным;

n равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Согласно ещё одному варианту данное изобретение относится к соединениям формулы III, где:

R^2 обозначает фенил, замещённый фенил, пиридинил, замещённый пиридинил, пиримидинил, замещённый пиримидинил, оксазол, замещённый оксазол, тиазол, замещённый тиазол, пиазинил или замещённый пиазинил;

R^6 , R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из одного или более водорода, $-NH_2$, $-OH$, алкокси, $-CONR^4R^5$, $-NR^4SO_2$ алкила, $-NR^4SO_2NR^4R^5$, $-OCONR^4R^5$, $-NH$ алкила и $-NHCO$ алкила;

X обозначает $-NH$; и

n равен 1 или 2.

Предпочтительные соединения по изобретению включают:

5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин,

5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-2-нафталинилпиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-4-амин,

5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-фенилпиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-метоксифенил)пиррол[2,1-f]- [1,2,4]

триазин-4-амин,

5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-N-(4-фтор-3-метоксифенил)пиррол- [2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

(3R,4R)-4-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил] метил] пиперидин-3-ол,

(3S,4S)-4-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил] метил] пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-[[4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин- 5-ил] метил] пиперидин-3-ол,

(3S,4S)-4-амино-1-[[4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин- 5-ил] метил] пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-[[4-[(3-метокси-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]- [1,2,4] триазин-5-ил] метил] пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5- ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин- 5-ил} метил) пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-{[4-[(2-нафиламино)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил]- метил} пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метокси-4-метилфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-бромфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-
ил} метил) пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-фтор-5-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-5-
ил} метил) пиперидин-3-ол,

(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-5-
ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-
ил} метил) пиперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-
5- ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-
ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-
ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-
ил} метил)пиперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-
ил} метил)пиперидин-3-ил-карбамат,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5- ил}
метил) пиперидин-3-ил-карбамат,

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-
5- ил} метил)пиперидин-3-ил-карбамат,

(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-
5- ил} метил)пиперидин-3-ил-карбамат,

(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5- ил}
метил)пиперидин-3-ил-карбамат,

(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пирроло[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-
ил} метил)-3-метилпиперидин-3-ол,

(3R/S,5R/S)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пирроло[2,1-f][1,2,4]- триазин-
5- ил} метил)пиперидин-3,5-диол,

(3S,5S)-4-амино-1-(4-[(4-фтор-3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4] триазин-5-ил} метил)пиперидин-3,5-диол,
 (3R,5R)-4-амино-1-(4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил} метил)пиперидин-3,5-диол,
 5-5-[[[(3R,4R)-4-амино-3-метокси-пиперидин-1-ил]метил]-N-(3-метоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,
 5-5-(((4aR,8aR)-rel-гексагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6(7H)-ил)- метил)-N-(3-метоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,
 (3R,4R)-4-амино-1-(4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил} метил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид,
 (3R,4R)-4-амино-1-(4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил} метил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид,
 (3R,4R)-4-амино-1-(4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил} метил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид,
 (3R,4R)-4-амино-1-(4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил} метил)-3-карбоксамид,
 [(3R,4R)-1-((4-(3-метоксифениламино)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}- метил)-4-((R)-1-фенилэтиламино)пиперидин-3-ил)метанол,
 N-[(3R,4R)-4-амино-1-(4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил} метил)пиперидин-3-ил]мочевина,
 N-[(3R,4R)-4-амино-1-(4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил} метил)пиперидин-3-ил]метансульфонамид и
 N-[(3S,4R)-4-амино-1-(4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-ил} метил)пиперидин-3-ил]метансульфонамид
 или их фармацевтически приемлемые соли.

Ниже приведены определения терминов, которые могут быть использованы в данной заявке. Первое определение группы или термина применимо для этой группы или этого термина по всему тексту данного описания индивидуально или для части другой группы, если не оговорено иное.

Термин «алкил» относится к линейным или разветвлённым незамещённым углеводородным группам, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 7 атомов углерода. Выражение «низший алкил» относится к незамещённым алкильным группам, содержащим от 1 до 4 атомов углерода.

Термин «замещённый алкил» относится к алкилу, замещённому, например, одним – четырьмя заместителями, такими как галоид, гидроксид, алкокси, оксо, алканойл, арилокси, алканойлокси, амина, алкиламина, ариламина, аралкиламина, димемещённая

5 аминогруппа, в которой 2 заместителя выбраны из алкила, арила или аралкила; алканойламина, ароиламина, аралканойламина, замещённая алканойламина, замещённая ариламиногруппа, замещённая аралканойламина, тиол, алкилтио, арилтио, аралкилтио,

10 алкилтионо, арилтионо, аралкилтионо, алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкилсульфонил, сульфонамидо, например, SO_2NH_2 , замещённая сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, например, CONH_2 , замещённый карбамил, например,

15 CONHалкил , CONHарил , CONHаралкил или группы, в которых имеются два заместителя у азота, выбранные из алкила, арила или аралкила; алкоксикарбонил, замещённый арил, гуанидино, гетероцикл, например, индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил,

20 пиридил, пиримидил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, гомопиперазинил и т.п., и замещённый гетероцикл. Если указанные заместители сами замещены, такими заместителями являются алкил, алкокси, арил или аралкил.

25 Термин «галоген» или «гало» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин «арил» относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим 6–12 атомов углерода в кольце, таким как фенил,

30 нафтил, бифенил и дифенил, каждый из которых может быть замещён.

Термин «аралкил» относится к арилу или замещённому арилу, присоединённому непосредственно через алкильную группу, например, к бензилу.

35 Термин «арилокси» относится к арилу или к замещённому арилу, присоединённому непосредственно через группу алкокси, например, метокси или этокси.

Термин «замещённый арил» относится к арилу, замещённому, например, одним – четырьмя заместителями, такими как алкил, замещённый алкил, алкенил, замещённый

40 алкенил, алкинил, замещённый алкинил, арил, замещённый арил, аралкил, гало, трифторметокси, трифторметил, гидроксид, алкокси, алканойл, алканойлокси, арилокси, аралкилокси, амина, алкиламина, ариламина, аралкиламина, диалкиламина,

45 алканойламина, тиол, алкилтио, уреидо, нитро, циано, карбокси, карбоксиалкил, карбамил, алкоксикарбонил, алкилтионо, арилтионо, арилсульфониламино, сульфоновая кислота, алкилсульфонил, сульфонамидо, арилокси и т.п. Такой заместитель может быть

50 в свою очередь замещён гидроксид, гало, алкилом, алкокси, алкенилом, алкинилом, арилом или аралкилом.

Термин «гетероарил» относится к возможно замещённой ароматической группе, например, которая является 4–7-членной моноциклической, 7–11-членной бициклической или 10–15-членной трициклической кольцевой системой, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом и, по меньшей мере, одно углеродсодержащее кольцо, например, пиридиновое, тетразольное, индазольное.

Термин «алкенил» относится к линейным или разветвлённым углеводородным группам, содержащим 2–20 атомов углерода, предпочтительно, 2–15 атомов углерода и, наиболее предпочтительно, 2–8 атомов углерода, и одну – четыре двойных связи.

Термин «замещённый алкенил» относится к алкенилу, замещённому, например, одним – двумя заместителями, такими как гало, гидроксигруппа, алкокси, алканойл, алканойлокси, амина, алкиламина, диалкиламина, алканойламина, тиол, алкилтио, алкилтионо, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, замещённый карбамил, гуанидино, индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п.

Термин «алкинил» относится к линейным или разветвлённым углеводородным группам, содержащим 2–20 атомов углерода, предпочтительно, 2–15 атомов углерода и, наиболее предпочтительно, 2–8 атомов углерода, и одну – четыре тройных связи.

Термин «замещённый алкинил» относится к алкинилу, замещённому, например, заместителями, такими как гало, гидроксигруппа, алкокси, алканойл, алканойлокси, амина, алкиламина, диалкиламина, алканойламина, тиол, алкилтио, алкилтионо, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, замещённый карбамил, гуанидино и гетероцикл, например, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п.

Термин «циклоалкил» относится к возможно замещённым, насыщенным циклическим углеводородным кольцевым системам, предпочтительно, содержащим 1–3 кольца и 3–7 атомов углерода в кольце, которое может быть конденсировано с ненасыщенным C₃–C₇-карбоциклическим кольцом. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил и адамантил. Примеры заместителей включают один или более алкилов, определённых выше, или одну или несколько групп, указанных выше в качестве заместителей для алкила.

Термины «гетероцикл», «гетероциклический» и «гетероцикл» относятся к возможно замещённой, полностью насыщенной или ненасыщенной, ароматической или неароматической циклической группе, например, являющейся 4–7-членной моноциклической, 7–11-членной бициклической или 10–15-членной трициклической

кольцевой системой, которая содержит, по меньшей мере, один гетероатом в, по меньшей мере, одном углеродсодержащем кольце. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может содержать 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, при этом гетероатомы азота и серы могут быть также окислены и атомы азота могут быть также кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают пирролидинил, пирролил, индолил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиреридинил, гомопиперазинил, 2-оксо-гомопиперазинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридил, N-оксопиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотииенил, диоксанил, изотиазолидинил, тиетанил, тииранил, триазинил и триазолил и т.п.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают 2,3-дигидро-2-оксо-1H-индол, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотииенил, хинуклидинил, хинолинил, хинолинил-N-окись, тетрагидроцизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индололинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролпиридил, фуропиридинил, (такой как фуро[2,3-c]пиридинил, фуро[3,1-b]пиридинил или фуро[2,3-b]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензодиазинил, бензофуразанил, бензотиопиранил, бензотриазолил, бензопиразолил, дигидробензофурил, дигидробензотииенил, дигидробензотиопиранил, дигидробензотиопиранила сульфон, дигидробензопиранил, индолинил, индазолил, изохроманил, изоиндолинил, нафтиридинил, фталазинил, пиперонил, пуринил, пиридопиридил, хиназолинил, тетрагидрохинолинил, тиенофурил, тиенопиридил, тиенотииенил и т.п.

Примеры заместителей включают один или более алкилов или аралкилов, описанных выше, или одну или более групп, описанных выше в качестве заместителей алкилов. Заместителями могут быть также гетероциклы меньшего размера, такие как эпоксиды и азиридины.

Термин «карбоциклическое кольцо» относится к стабильным насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим углеводородным кольцам, содержащим 3–7 атомов углерода, таким как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

Термин «возможно замещённый» в отношении «карбоциклического кольца» показывает, что карбоциклическое кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях одной или более группами, независимо выбранными из алкила (предпочтительно, низшего алкила), алкокси (предпочтительно, низшего алкокси), нитро, моноалкиламино (предпочтительно, низшего алкиламино), диалкиламино (предпочтительно, ди(низший алкиламино), циано, гало, галоалкила (предпочтительно, трифторметил), алканоила, аминокарбонила, моноалкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкиламидо (предпочтительно, низший алкиламидо), алкоксиалкила (предпочтительно, низший алкокси[низший]алкил), алкоксикарбонила (предпочтительно, низший алкокси-карбонил), алкилкарбонилокси (предпочтительно, низший алкилкарбонилокси) и арила (предпочтительно, фенила), причём этот арил может быть замещён гало, низшим алкилом и низшей алкокси группой.

Термин «гетероатомы» включает кислород, серу и азот.

Соединения формулы I могут образовывать соли, которые также входят в объём изобретения. Предпочтительны фармацевтически приемлемые (то есть нетоксичные, физиологически приемлемые соли), хотя другие соли тоже могут подходить, например, при выделении или очистке соединений по данному изобретению.

Соединения формулы I могут образовывать соли с щелочными металлами, такими как натрий, калий или литий, с щёлочноземельными металлами, такими как кальций и магний, с органическими основаниями, такими как дицикло-гексиламин, трибутиламин, пиридин, и аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Такие соли получают путем, известным специалистам.

Соединения формулы I могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Такие соли включают соединения, образованные с хлористым водородом, бромистым водородом, метансульфокислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, щавелевой кислотой, малеиновой кислотой, бензосульфокислотой, толуолсульфокислотой, другими кислотами (например, нитраты, фосфаты, бораты, тартраты, цитраты, сукцинаты, бензоаты, аскорбаты, салицилаты и т.п.). Получение таких солей известно специалистам.

Кроме того, могут быть получены цвиттер-ионы («внутренние соли»).

В объём изобретения входят все стереоизомеры заявленных соединений или в смеси, или в виде чистых или практически чистых форм. Определение соединений согласно данному изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси.

Изобретение включает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие специфической активностью. Рацемические формы могут быть разрешены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение при помощи хиральной хроматографии на колонках. Индивидуальные оптические изомеры могут быть получены из рацематов обычными методами, например, путём образования солей с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Соединения формулы I могут быть также в виде пролекарств. Любое соединение, которое превращается *in vivo* с получением биоактивного агента (то есть соединения формулы I), является пролекарством в смысле данного изобретения.

Известны различные формы пролекарств. Например, см. примеры таких пролекарственных форм в:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309–396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

(b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs”, by H. Bundgaard, p. 113–191 (1991); and

(c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1–38 (1992).

Следует также иметь в виду, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы I также входят в объём данного изобретения. Методы сольватирования широко известны.

Применение

Данное изобретение основано на открытии того факта, что некоторые пирролтриазины являются ингибиторами протсинкиназ. Более конкретно, пирролтриазины, такие как описанные в данном изобретении, ингибируют активность триазинкиназы членов HER семейства рецепторов. Эти ингибиторы пригодны для лечения пролиферативных заболеваний, которые зависят от сигнала одного или нескольких указанных рецепторов. Такие болезни включают псориаз, ревматоидный артрит и твёрдые опухоли лёгких, головы и шеи, груди, толстой кишки, яичника и простаты. Данное изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединения

формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата и фармацевтически приемлемого носителя для лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. В частности, ожидается, что указанная фармацевтическая композиция инициирует рост тех первичных и повторяющихся твёрдых опухолей, которые ассоциируются с HER1 (рецептор EGF) и HER2, особенно тех опухолей, которые сильно зависят от HER1 или HER2, влияющих на их рост и распространение, включая, например, рак мочевого пузыря, рак плоских клеток, головы, колоректальный рак, эзофагеальный рак, гинекологический рак (например, яичника), рак поджелудочной железы, груди, простаты, вульвы, кожи, мозга, мочеполового тракта, лимфатической системы (например, щитовидной железы), желудка, гортани и лёгких. Согласно другому варианту соединения по данному изобретению пригодны также для лечения нераковых болезней, таких как псориаз и ревматоидный артрит.

Таким образом, согласно дальнейшему аспекту изобретения предусмотрено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата, применяемого для получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, например, человека.

Согласно ещё одному аспекту изобретения предусмотрен способ получения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, указанных выше.

Благодаря своей способности ингибировать HER1, HER2 и HER4 киназы, соединения по изобретению можно использовать для лечения пролиферативных болезней, включая псориаз и рак. Было показано, что киназа рецептора HER1 экспрессируется и активируется во многих твёрдых опухолях, включая опухоли головы и шеи, простаты, немелкоклеточный рак лёгкого, колоректальный рак и рак груди. Точно также было показано, что рецептор HER2 чрезмерно экспрессирован в случае рака груди, яичника, лёгкого и желудка. Моноклональные антитела, которые даунрегулируют излишек рецептора HER2 или ингибируют сигналы рецептора HER2, как было показано, проявляют противоопухолевую активность в доклинических и клинических исследованиях. Следовательно, ожидается, что ингибиторы киназ HER1 и HER2 будут эффективны при лечении опухолей, которые зависят от сигналов любого из двух рецепторов. Кроме того, эти соединения будут эффективны при ингибировании опухолей, которые основаны на сигналах гетеродимера рецептора HER. Ожидается, что эти соединения будут эффективны сами по себе или в комбинации (одновременной или

последовательной) с другими химиотерапевтическими агентами, такими как Taxpl®, адриамицин и цисплатин. Так как было показано, что сигналы HER1 и HER2 регулируют экспрессию ангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и интерлейкин 8 (IL8), ожидается, что указанные соединения будут обладать противоопухолевой активностью в результате ингибирования ангиогенеза помимо ингибирования пролиферации опухолевых клеток и их выживания.

Показано, что рецептор HER2 участвует в гиперпролиферации синовиальных клеток при ревматоидном артрите и может вносить свой вклад в ангиогенный компонент этого воспалительного заболевания. Ингибиторы, описанные в данном изобретении, как ожидается, будут эффективны при лечении ревматоидного артрита. Способность этих соединений ингибировать HER1 также способствует их применению в качестве антиангиогенных агентов. См. следующие документы и публикации:

Schlessinger J., "Cell signaling by receptor tyrosine kinases", *Cell* 103(2), p. 211–225 (2000); Coblelgh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17(9), p. 2639–2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", *J. of Clin. Oncol.* 18(4), p. 904–914 (2000); Satoh, K., Kikuchi, S., Sekimanata, M., Kabuyama, Y., Homma, M. K., and Homma Y., "Involvement of ErbB-2 in rheumatoid synovial cell growth", *Arthritis Rheum.* 44(2), p. 260–265 (2001).

Антипролиферативное лечение, указанное выше, может применяться само по себе или может включать, кроме соединения по изобретению, одно или несколько других веществ и/или методов лечения. Такое совместное лечение может проводиться путём одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов. Соединения по изобретению могут также использоваться в сочетании с известными противораковыми и цитотоксичными агентами и методами лечения, включая облучение. Если применяют фиксированную дозу, то такие комбинированные продукты содержат соединения по изобретению в количестве, указанном ниже, и другой фармацевтически активный агент в одобренном количестве. Соединения формулы I могут применяться последовательно вместе с известными противораковыми или цитотоксичными агентами и методами лечения, включая облучение, когда комбинированный состав неприемлем.

В области медицинской онкологии принято применять комбинацию различных форм для лечения каждого пациента, больного раком. В медицинской онкологии другой компонент (компоненты) такого совместного лечения в добавление к антипролиферативному лечению, описанному в данной заявке выше, может быть: хирургическим вмешательством, радиотерапией или химиотерапией. Такая химиотерапия может включать три основных категории терапевтического агента:

- (i) антиангиогенные агенты, действующие по механизмам, отличающимся от описанных выше (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$, ангиостатин, разоксан);
- (ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, иодоксифен), прогестогены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, боразол, эксеместан), антигормоны, антипрогестогены, антиандрогены (например, флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротерона ацетат), агонисты и антагонисты LHRH (например, гoserелина ацетат, лейпролид), ингибиторы тестостерона 5 α -дигидроредуктазы (например, финастерид), ингибиторы фarnезил-трансферазы, противоинвазивные агенты (например, ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат и ингибиторы функции рецептора активатора плазминогена урокиназы) и ингибиторы функции фактора роста (такие факторы роста включают, например, EGF, FGF, тромбоцитарный фактор роста и фактор роста гепатоцитов, такие ингибиторы включают антитела фактора роста, антитела рецептора фактора роста, такие как Avastin® (бевасизумаб) и Erbitux® (цетуксимаб); ингибиторы тирозинкиназ и ингибиторы серин/треонинкиназ) и
- (iii) антипролиферативные/антинеопластические лекарства и их комбинации, используемые в медицинской онкологии, такие как антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, фторпиримидины, такие как 5-фторурацил, пурин и аналоги аденозина, цитозина арабинозид); интеркалярные противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как доксорубин, дауномицин, эпирубин и идарубин, митомицин-С, дактиномицин, митрамицин); производные платины (например, цисплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, мустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина, тиотепан); антимитотические агенты (например, алкалоиды vinca, такие как винкристин, винорелбин, винбластин и винфлунин, и таксоиды, такие как

Тахол® (паклитаксел), Тахотере® (доцетаксел) и новые микроканальцевые агенты, такие как аналоги эпотилона, аналоги дискодермолида и аналоги элеутеробина); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан); ингибиторы клеточного цикла (например, флавопиридолы); модификаторы биологического ответа и ингибиторы протеасомы, такие как Velcade® (бортезомиб).

Как указано выше, соединения формулы I по изобретению представляют интерес благодаря их антипролиферативному действию. Такие соединения будут полезны для широкого спектра болезней, включая рак, псориаз и ревматоидный артрит.

Более конкретно, соединения формулы I подходят для лечения различных видов рака, включая (без ограничения):

- карциному, включая карциномы мочевого пузыря, груди, толстой кишки, почки, печени, лёгкого, включая мелкоклеточный рак лёгкого, пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки какого-либо органа, щитовидной железы, простаты и кожи, включая плоскоклеточный рак;
- опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому;
- опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шваномы; и
- другие опухоли, включая меланому, сиеминому, тератокарциному и остеосаркому.

Вследствие ключевой роли киназ в регулировании клеточной пролиферации в общем, ингибиторы могут действовать как обратимые цитостатические агенты, которые можно применять при лечении любой болезни, для которой характерна аномальная клеточная пролиферация, например, доброкачественной гиперплазии простаты, семейного аденоматозного полипоза, нейрофиброматоза, лёгочного фиброза, артрита, псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластики или сосудистой хирургии, гипертрофированного образования шрамов и воспалительных заболеваний кишечника.

Соединения формулы I особенно полезны при лечении опухолей, характеризующихся вероятностью проявления активности тирозинкиназы, таких как опухоли толстой кишки, лёгкого и поджелудочной железы. При введении композиции (или композиций) соединений по изобретению развитие опухолей у млекопитающего замедляется.

Соединения формулы I пригодны также для лечения других болезней помимо рака, которые ассоциируются с путями трансдукции сигналов, действующих через рецепторы факторов роста, таких как HER1 (рецептор EGF), HER2, или HER4.

5 Фармацевтические композиции по изобретению, содержащие активный ингредиент, могут быть в виде формы, пригодной для орального введения, например, в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твёрдых или мягких капсул или сиропов и эликсиров. 10 Композиции, предназначенные для орального введения, могут быть получены любым методом, который известен для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консерваторов, для получения удобной и легко проглатываемой формы. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, 15 которые пригодны для изготовления таблеток. Эти эксципиенты могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующими агентами и дезинтеграторами, например, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия, кукурузным крахмалом или альгиновой кислотой; связующими, такими как крахмал, желатин, поливинилпирролидон или смола акации, и смазывающими агентами, например, 20 стеаратом магния, стеариновой кислотой или тальком. Таблетки могут быть без покрытий или они могут содержать покрытия, нанесённые известными методами, для маскировки неприятного вкуса лекарства или замедления дезинтеграции и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и достижения при этом замедленного действия в течение более 25 длинного периода. Например, можно применять водорастворимое маскирующее вкус вещество, такое как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, или вещество, замедляющее высвобождение, такое как этилцеллюлоза, ацетатбутират-целлюлоза. 30 40

Препараты для орального введения могут быть в виде твёрдых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твёрдым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких 45 желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль или масляная среда, например, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

50 Водные суспензии содержат активное вещество в смеси с эксципиентами, пригодными для получения водных суспензий. Такие эксципиенты представляют собой

суспенсирующие агенты, например, натровую соль карбоксиметил-целлюлозы, метилцеллюлозу, гироксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую смолу и смолу акации; диспергирующие или
5 смазывающие агенты могут быть природным фосфатидом, например, лецитином, или продуктами конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеаратом, или продуктами конденсации окиси этилена с
10 длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтилен-оксидетанолом, или продуктами конденсации окиси этилена с неполными сложными эфирами на основе жирных кислот и гекситола, такими как моноолеат
15 полиоксиэтилensorбитола, или продуктами конденсации окиси этилена с неполными сложными эфирами на основе жирных кислот и ангидридов гекситола, например, моноолеатом полиэтилensorбитана. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или
20 несколько красителей, один или несколько ароматизаторов, один или несколько подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам.

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием активного
25 ингредиента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, например, в жидком парафине. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твёрдый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятной на вкус оральной
30 фармацевтической формы могут быть добавлены подсластители, указанные выше, и ароматизаторы. Эти композиции могут быть стабилизированы путём добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

35 Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для получения водной суспензии путём добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом и один или более консервантов. Подходящие диспергирующие
40 или смачивающие агенты и суспенсирующие агенты уже указаны выше. Могут также содержаться дополнительные эксципиенты, например, подсластители, ароматизаторы и красители. Эти композиции могут быть стабилизированы путём добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

45 Фармацевтические композиции по изобретению могут быть также в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидким
50 парафином, или их смесью. Подходящие эмульгирующие агенты представляют собой природные фосфатиды, например лецитин соевых бобов, и полные или неполные эфиры

на основе жирных кислот и ангидридов гекситола, например, моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных неполных эфиров с окисью этилена, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Сиропы и эликсиры могут содержать подсластители, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахарозу. Такие составы могут также включать дезэмульгатор, консервант, ароматизаторы и красители, а также антиоксидант.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильных инъеклируемых водных растворов. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильный препарат для инъекции может также являться стерильной инъеклируемой микроэмульсией масло – в – воде, в которой активный ингредиент растворён в масляной фазе. Например, активный ингредиент может быть растворён в смеси соевого масла и лецитина. Масляный раствор затем вводится в смесь воды и глицерина и получается микроэмульсия.

Растворы или микроэмульсии для инъекций могут вводиться в кровь пациента при помощи инъекции локального болюса. Или же может быть предпочтительно вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения. Для поддержания такой постоянной концентрации можно применять непрерывную систему для внутривенной доставки. Например, такая система представляет собой внутривенный насос Deltec CADD-PLUS.TM. 5400.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильной инъеклируемой водной или масляной суспензии для внутримышечного и подкожного введения. Эта суспензия может быть получена известным методом с применением подходящих диспергирующих и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекции может также быть стерильным инъеклируемым раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяются стерильные жидкие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое жидкое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении составов для инъекции применяют жидкие кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения формулы I могут вводиться также в виде суппозиториев для ректального введения лекарства. Эти композиции могут быть получены путём смешения

лекарства с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твёрдым при обычной температуре, но становится жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в заднем проходе с высвобождением лекарства. Такие
5 вещества включают масло какао, глицеринилированный желатин, гидрированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей с разными молекулярными весами и эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля.

10 Для местного применения используют кремы, мази, желе, растворы или суспензии и т.д., содержащие соединение формулы I. (Для этой цели применяют также составы для промывки рта и горла).

15 Соединения согласно данному изобретению могут вводиться в нос при помощи подходящих интраназальных носителей и средств для доставки или трансдермально с применением трансдермальных пластырей, хорошо известных специалистам. Для введения в виде трансдермальной системы дозирование должно быть скорее
20 непрерывным, а не прерывистым во время всего цикла. Соединения по изобретению могут вводиться в виде суппозитория с применением таких основ, как масло какао, глицеринилированный желатин, гидрированные растительные масла, смеси
25 полиэтиленгликолей с разными молекулярными весами и эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля.

Когда соединение по изобретению вводят человеку, дневная доза обычно определяется практикующим врачом, при этом доза обычно меняется в зависимости от
30 возраста, веса, пола и реакции отдельного пациента, а также степени серьёзности симптомов болезни.

Если состав содержит фиксированную дозу, такие комбинированные продукты
35 содержат соединения по изобретению в дозе, определённой, как указано выше, и другой фармацевтически активный агент или применяется какой-либо метод лечения с использованием одобренной дозы. Соединения формулы I можно вводить
40 последовательно с известными противораковыми или цитотоксичными агентами, когда комбинация лекарств является неприемлемой. Изобретение не ограничено определённой последовательностью введения; соединения формулы I могут вводиться или до, или после введения известного противоракового или цитотоксичного агента(-ов).

45 Такие соединения можно вводить с дозой от примерно 0,05 до 200 мг/кг/день, предпочтительно, менее 100 мг/кг/день в виде одной дозы или 2–4 разделённых доз.

Биологические анализы.

Анализы HER1, HER2 или HER4.

Испытуемые соединения анализировали в киназном буфере, который содержал 20 мМ Трис·HCl, pH 7,5, 10 мМ MnCl₂, 0,5 мМ дитиотретиола, альбумин телячьей сыворотки с концентрацией 0,1 мг/мл, поли(glu/tyr, 4:1) с концентрацией 0,1 мг/мл, 1 мМ АТР и 4 мкКюри/мл [γ -³³P] АТР.

Поли(glu/tyr, 4:1) представляет собой синтетический полимер, который служит как фосфорильный акцептор, его поставляет Sigma Chemicals. Реакция киназы инициируется добавлением фермента, и реакционные смеси инкубируют при 26°C в течение 1 ч. Реакцию заканчивают при добавлении ЭДТК до 50 мМ, белки осаждаются при добавлении трифторуксусной кислоты (до 5%). Осаждённые белки выделяют фильтрованием на пластинах Packard Unifilter и радиоактивность измеряют при помощи сцинтилляционного счётчика Topcount.

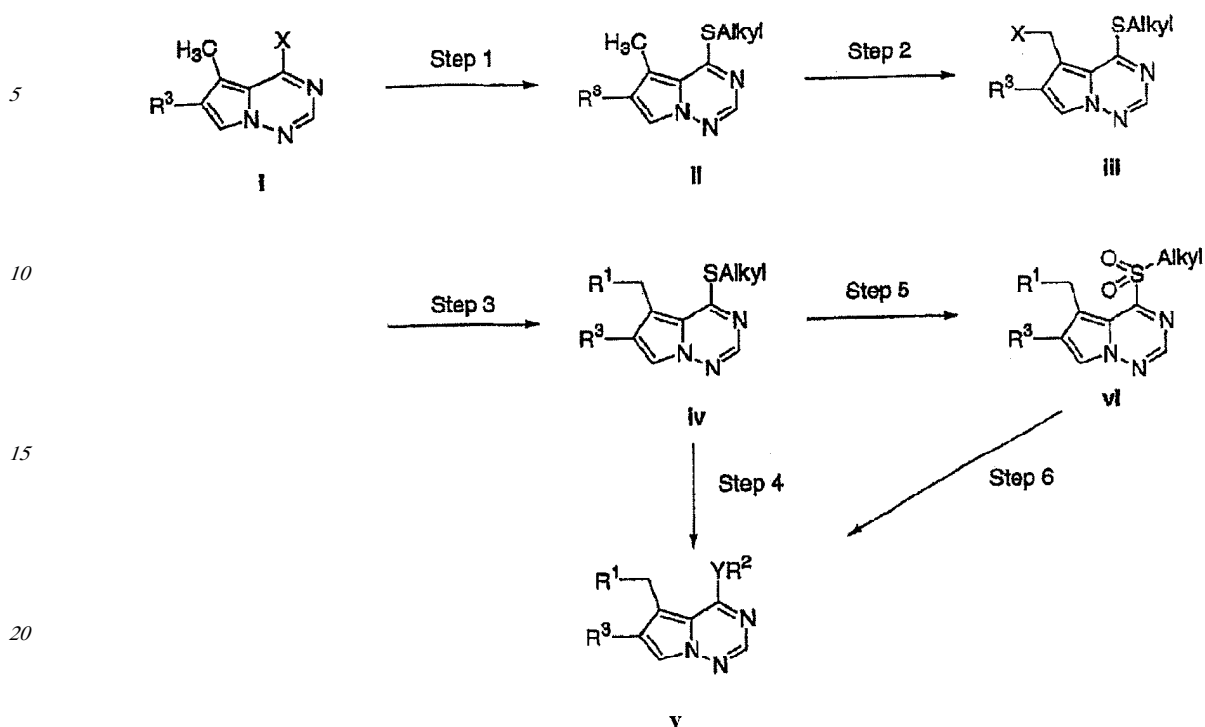
Для получения рекомбинантных HER1 и HER4 цитоплазмальные последовательности рецепторов экспрессируют в клетках насекомых как GST белки слияния, которые были очищены методом афинной хроматографии. Цитоплазмальная последовательность HER2 субклонируется в вектор экспрессии бакуловируса pBlueBac4 (Invitrogen) и экспрессируется в виде немеченого белка в клетках насекомых. Рекомбинантный белок частично очищают методом ионообменной хроматографии.

Соединения по изобретению ингибируют киназы HER1, HER2 и HER4 при величине IC₅₀ от 0,001 до 25 мкМ. Предпочтительные соединения имеют величины IC₅₀ от 0,001 до 5,0 мкМ. Более предпочтительные соединения имеют величины IC₅₀, равные 0,001 – 1,0 мкМ. Наиболее предпочтительные соединения имеют величины IC₅₀, равные 0,001 – 0,1 мкМ.

Способы получения.

Некоторые соединения формулы I обычно получают, как показано на следующих схемах, и способами, известными специалистам. Дополнительную информацию можно найти в заявке США № 09/573 829, поданной 18 мая 2000 года, и в международной заявке WO 00/71129.

Схема 1



где X = галоген, Y = N или O, Alk = CH₃ или н-бутил.

Стадия 1.

Первую стадию на Схеме 1 осуществляют обработкой Соединения **i** (WO 03/042172 A2) тиолом, таким как метантиол или бутантиол, или их натровыми солями в безводном растворителе, таком как ТГФ, в инертной атмосфере, например N₂, с получением Соединения **ii**.

Стадия 2.

Галоидирование 5-метильной группы Соединения **ii** проводят путём обработки галоидирующим агентом, например N-бромсукцинимидом. Реакция протекает в инертной атмосфере, такой как Ar, в присутствии катализатора, такого как перекись дебензоила или 2,2'-азобисизобутиронитрил, получается 5-галоидметил-пирролтриазин, Соединение **iii**.

Стадия 3.

Проводят обработку Соединение **iii** первичным или вторичным амином или спиртом в присутствии основания, такого как NaHCO₃ или триэтиламин или диизопропиламин в

среде растворителя, такого как ацетонитрил или N,N-диметилформамид; получается промежуточное Соединение **iv**.

Стадия 4.

Обработкой промежуточного Соединения **iv** в анилине в присутствии HgCl_2 в среде растворителя, такого как толуол, получают 4-замещённый пирролтриазин – Соединение **v**.

Стадия 5.

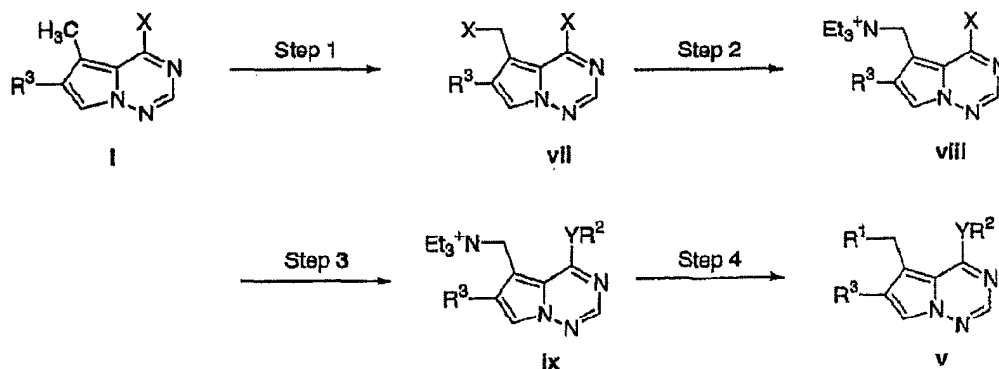
Альтернативно, Соединения **iv** можно обрабатывать подходящим окисляющим агентом, таким как м-хлорпербензойная кислота, в среде растворителя, такого как CH_2Cl_2 , с получением сульфонов **vi**.

Стадия 6.

Сульфоны **vi** можно превратить в Соединение **v** обработкой первичным или вторичным амином или спиртом в инертном растворителе, таком как CH_2Cl_2 .

Альтернативно соединения общей формулы I могут быть получены, как показано на Схеме 2.

Схема 2.



где X = галоген, $\text{Y} = \text{N}$ или O

Стадия 1.

Первую стадию на Схеме 2 проводят обработкой Соединения **i** (WO 03/042172 A2) галоидирующим агентом, таким как N-бромсукцинимид в инертной атмосфере, такой как

Ar. Реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как CCl_4 , в присутствии катализатора, такого как перекись дибензоила или 2,2'-азобисизобутиронитрил, с получением дигалопирролтриазина, Соединение **vii**.

Стадия 2.

Соединение **vii** можно превратить в аммониевую соль Соединения **viii** обработкой третичным основанием, таким как триэтиламин, в безводном растворителе, таком как ТГФ.

Стадия 3.

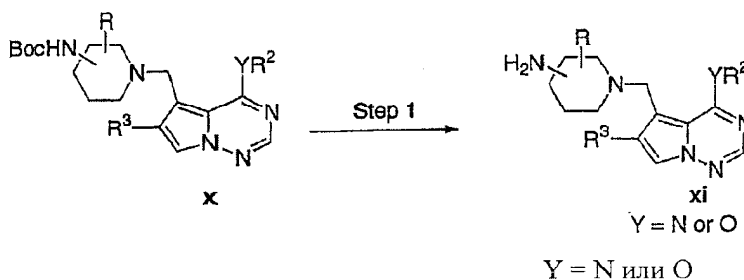
Обработкой Соединения **viii** амином или его анионом в безводном растворителе, таком как ацетонитрил, хлороформ или ТГФ, получают аммониевую соль Соединения **ix**.

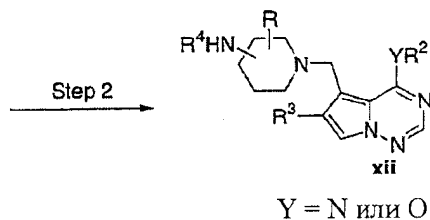
Стадия 4.

Превращение Соединения **ix** в пирролтриазин **v** можно осуществить обработкой Соединения **ix** первичным или вторичным амином или спиртом в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин в растворителе, таком как ацетонитрил.

Соединения, полученные описанными выше способами, общей формулы **x** на Схеме 3, на которой 5-метильный заместитель содержит защитную группу, такую как трет.бутиоксикарбонил, можно далее модифицировать удалением защитной группы на Стадии 1 при обработке безводным HCl в диэтиловом эфире или 1,4-диоксане или при обработке раствора соединения в CH_2Cl_2 трифторуксусной кислотой с получением свободных аминов **xi**. Дальнейшую модификацию проводят на Стадии 2 обработкой восстановителем, таким как триацетокси- боргидрид натрия, в растворителе, таком как CH_2Cl_2 , с получением замещённых аминов **xii**.

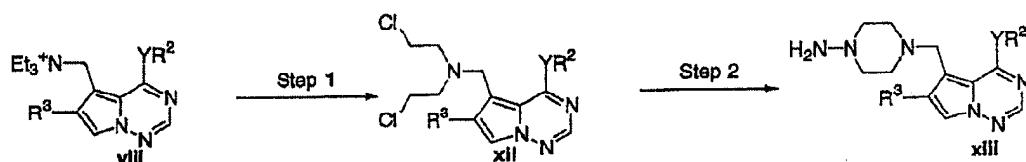
Схема 3.





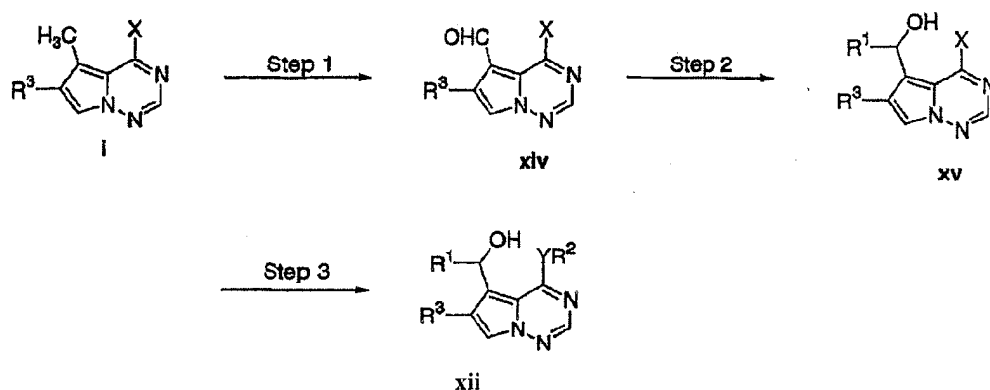
Далее, соединения можно получить, как показано на Схеме 4. На стадии 1 Соединение **ix** можно обработать вторичным амином, таким как бис-(2-хлорэтил)-амин, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии основания, например, диизопропилэтиламина, с получением Соединения **xii**. Соединение **xii** затем можно обработать нуклеофильным реагентом, таким как гидразин, на Стадии 2 с получением Соединения **xiii**.

Схема 4.



Далее, 5-замещённые пирролтриазины могут быть получены согласно Схеме 5.

Схема 5.



Стадия 1.

Соединение **i** можно обработать 2 экв. бромлирующего агента, например, N-бром-сукцинимидом, в среде растворителя, такого как CCl₄, при повышенной температуре. Полученный 5-дибромпирролттриазин может быть превращён в соответствующий диметилацеталь с применением метанола в присутствии основания, такого как NaHCO₃, и затем в альдегид **xiv** обработкой промежуточного ацетала кислотой, в присутствии воды.

Стадия 2.

Обработкой альдегида **xiv** металлоорганическим реагентом, например, реактивом Гриньяра, в безводном растворителе, таком как ТГФ, получают спирт **xv**.

Стадия 3.

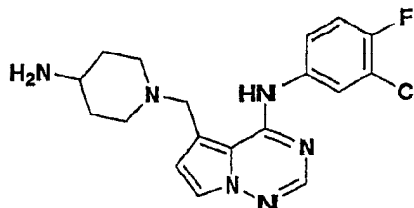
Спирт **xv** можно обработать первичным или вторичным амином или спиртом в присутствии основания, такого как NaHCO₃, в среде подходящего растворителя, например, ацетонитрила, получают Соединения формулы **xvi**.

Кроме того, другие соединения формулы I можно получить способами, известными специалистам. В частности, в следующих примерах описаны другие способы получения соединений по изобретению.

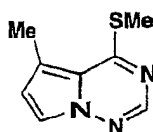
Далее изобретение будет описано в примерах, являющихся предпочтительными вариантами изобретения. Все температуры, если иное не указано, приведены в градусах Цельсия (°C). «HPLC Ret Time» означает время удерживания при ЖХВР, которое определено при следующих условиях: тип колонки и длина, время градиента (если иное не указано, начинали со 100% растворителя А [10% MeOH, 90% H₂O, 0,1% ТФК] и заканчивали с 100% растворителя В [90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% ТФК]), скорость течения (мл/мин). УФ определение всегда осуществляли при длине волны 220 нм. Эти примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими и следует иметь в виду, что другие варианты, подпадающие под объём данного изобретения, определяемый формулой изобретения, также могут быть осуществлены.

Пример 1.

5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-4-амин

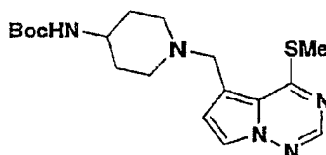


1A. Получение 5-метил-4-метилсульфанилпиррол[2,1-f] [1,2,4]триазина



К раствору 4-хлор-5-метилпиррол[2,1-f] [1,2,4]триазина (4,02 г, 24,0 ммол) (WO
03/042172 A2) в сухом ТГФ (200 ммол), через который был пропущен N₂ при 0°C,
добавляли NaSMe (1,85 г, 26,3 ммол). Продувку азотом проводили в течение 5 мин.
Реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи под вакуумом до тех пор, пока
не осталось около 50 мл смеси. Остаток разбавляли H₂O (280 мл) и перемешивали при
0°C. Твёрдый продукт отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и получали
соединение **1A** (3,91 г, 91%). Время удерживания при ЖХВР равнялось 3,38 мин.
(колонокка YMC S5 ODS 4,6 x 50 мм, 10 – 90% водный метанол, содержащий 0,2%
фосфорной кислоты, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм),
LC/MS M⁺ + 1 = 180.

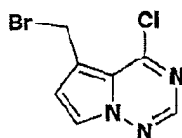
1B. Получение трет.бутилового эфира [1-(4-метилсульфанил-пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-илметил)пиперидин-4-ил] карбаминовой кислоты



Смесь **1A** (1,94 г, 10,8 ммол), перекиси бензоила (0,262 г, 1,08 ммол), NBS (2,12 г,
11,90 ммол) в CCl₄ (100 ммол) продували азотом и сразу же нагревали до 85°C в течение

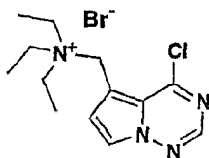
1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали осадок. Фильтрат концентрировали в вакууме, разбавляли дихлорэтаном (35 мл) и добавляли DIEA (2,24 мл, 12,96 ммол) и пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты трет.бутиловый эфир (2,38 г, 11,90 ммол). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным NaHCO_3 (70 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Соединённые этилацетатные экстракты промывали рассолом (1 x 100 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением **1B** (2,87 г, 70%) (0,1% - 2% MeOH - CH_2Cl_2). Время удерживания при ЖХВР равнялось 2,12 мин. (Колонка YMC S5 ODS. 4,6 x 50 мм, 10–90% водного метанола, содержащего 0,2% фосфорной кислоты, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 378$.

1C. Получение 5-бромметил-4-хлорпиррол[2,1-f][1,2,4]триазина



Смесь 4-хлор-5-метилпиррол[2,1-f][1,2,4]триазина (2,0 г, 11,93 ммол) (WO 03/042172 A2) и AIBN (195 мг, 1,19 ммол) в CCl_4 (80 мл) в атмосфере азота нагревали до 100°C в течение 5 мин., затем добавляли NBS (2,55 г, 14,3 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Слой CCl_4 промывали разбавленным водным раствором NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением **1C** (2,70 г, 92%).

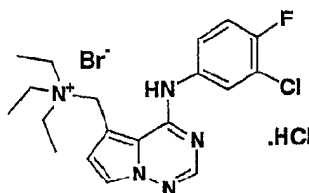
1D. Получение (4-хлорпиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-илметил)триэтиламмонийбромида



Смесь **1C** (2,7 г, 11 ммол), Et_3N (5 мл, 36 ммол) в ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Твёрдый продукт отфильтровывали и прополаскивали ТГФ и Et_2O , сушили и получали **1D** (3,38 г, 89%). Время удерживания при ЖХВР равнялось 0,776 мин. (Колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90%

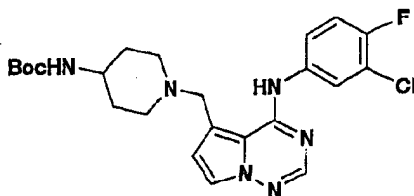
водного метанола, содержащего 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 267$.

1Е. Получение гидрохлорида [4-(3-хлор-4-фторфениламино)-пиррол[2,1-f]-[1,2,4] триазин-5-илметил]триэтиламмоний бромид



Смесь **1С** (1,0 г, 2,2 ммол) и 3-хлор-4-фторфениламина (418 мг, 2,87 ммол) в CHCl_3 (10 мл) нагревали при 50°C в течение 2 ч. Твёрдый продукт фильтровали и промывали CHCl_3 , высушивали и получали **1Е** (1,24 г, 87,4%). Время удерживания при ЖХВР равнялось 2,19 мин. (Колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водного метанола, содержащего 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ = 376$.

1F. Получение {1-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол [2,1-f] [1,2,4]триазин-5-илметил]пиперидин-4-ил} карбаминовой кислоты трет.бутилового эфира



Метод один

Смесь **1В** (30 мг, 0,08 ммол), 3-хлор-4-фторфениламина (11 мг, 0,08 ммол) и HgCl_2 (24 мг, 0,088 ммол) в толуоле (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали методом ЖХВР с получением соединения **1F** в виде масла.

Метод два

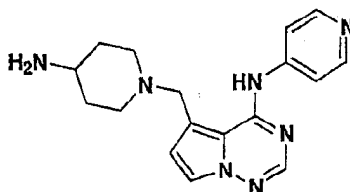
К суспензии трет.бутилового эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (4,1 г, 20,3 ммол) в CH₃CN (55 мл) при 70°C добавляли смесь соединения **1E** (9,1 г, 18,4 ммол) и по каплям DIPEA (3,2 мл, 18,4 ммол) в CH₃CN (40 мл) в течение 40 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, после чего медленно добавляли H₂O (155 мл). Твёрдый продукт отфильтровывали и промывали 15% CH₃CN/H₂O, затем H₂O, выдерживали в вакууме с получением соединения **1F** (7,84 г, 90%). Время удерживания при ЖХВР составило 2,73 мин. (Колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водного метанола, содержащего 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS M⁺ + 1 = 475.

1G. Получение 5–[(4-амино-1-пиперидинил)метил]–N–(3-хлор-4-фторфенил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин

Соединение **1F** (метод один) обрабатывали 20% ТФК/CH₂Cl₂ (3 мл) при 0°C и затем перемешивали 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной хроматографии, получая продукт в виде соли ТФК, который обрабатывали насыщенным NaHCO₃ с получением основания **1G** (4 мг, 13% после двух стадий). Время удерживания при ЖХВР составило 1,49 мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS M⁺ + 1 = 375.

Пример 2.

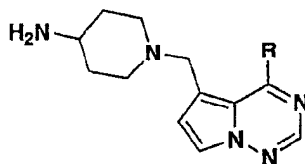
5–[(4-амино-1-пиперидинил)метил]–N–4-пиридинилпиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин- 4-амин



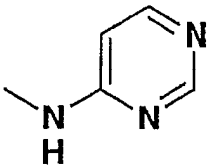
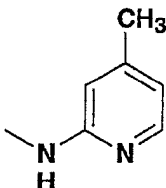
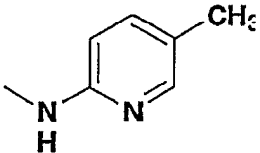
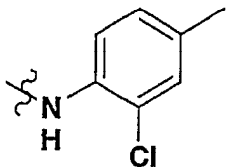
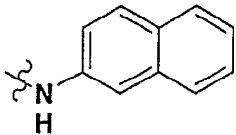
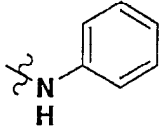
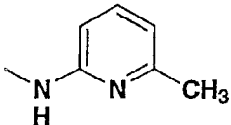
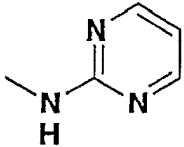
К смеси пиридил-4-иламина (34 мг, 0,361 ммол) в ТГФ (500 мкл) добавляли 1N NaHMDS в ТГФ (722 мкл, 0,722 ммол). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли суспензию соединения **1D** (125 мг, 0,27 ммол) в ДМФ (800 мкл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч и к холодной смеси добавляли трет.бутиловый эфир пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (144 мг, 0,72 ммол). Реакционную смесь

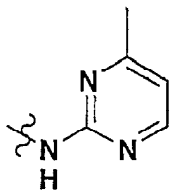
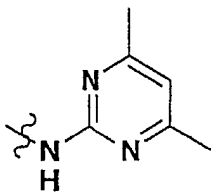
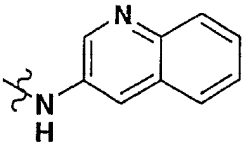
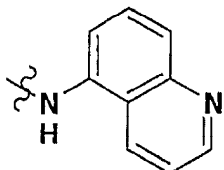
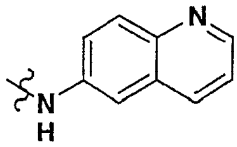
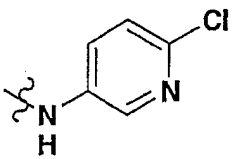
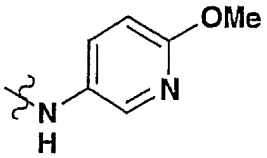
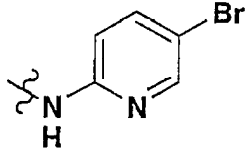
нагревали до 50°C в течение 10 мин и концентрировали для удаления ТГФ. Добавляли
ТФК (1 мл), перемешивали смесь до тех пор, пока не удалась защитная группа (2 ч)
(ход реакции контролировали методом ЖХВР). ТФК удаляли в вакууме и добавляли
насыщенный NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc, соединённые экстракты
высушивали, концентрировали и растирали сначала с Et₂O с получением соединения,
указанного в заголовке (46 мг, 53%). Время удерживания при ЖХВР составило 0,51 мин.
(колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1%
ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS M⁺ + 1 =
324.

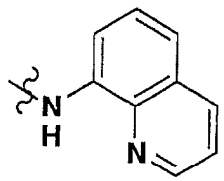
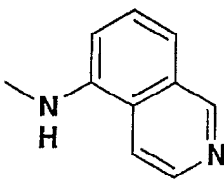
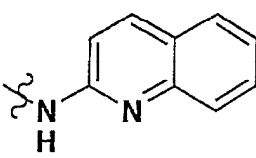
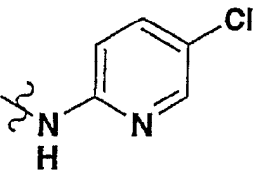
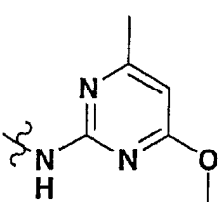
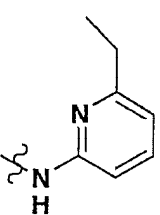
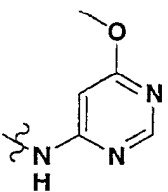
Примеры 3 – 37.

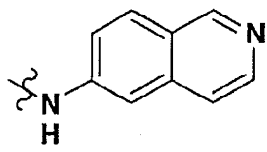
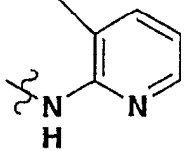
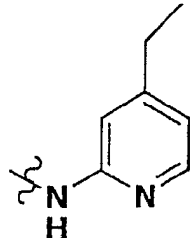
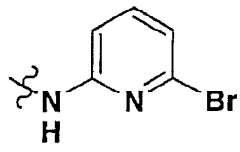
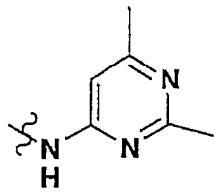
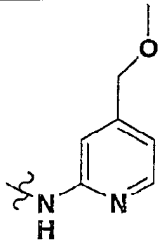
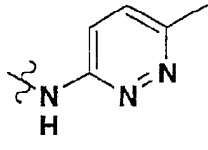


Соединения 3–37 получали аналогично способу по Примеру 2, используя соответствующие амины.

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
3		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-4-пиримидинилпиррол[2,1-f][1,2,4]-триази́намин	325	0,65 (b)
4		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-4-пиразинилпиррол[2,1-f][1,2,4]-триази́н-4-амин	325	1,02 (b)
5		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-метил-2-пиридинил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триази́н-4-амин	338	0,71 (b)
6		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(5-метил-2-пиридинил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триази́н-4-амин	338	0,80 (b)
7		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(2-хлор-4-метилфенил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триази́н-4-амин	371	1,61 (b)
8		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(2-нафталил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триази́н-4-амин	373	1,81 (b)
9		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-фенил-пиррол-[2,1-f] [1,2,4]-триази́н-4-амин	323	1,06 (b)
10		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-метил-2-пиридинил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4] триази́н-4-амин	338	0,60 (b)
11		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-2-пиримидинилпиррол[2,1-f] [1,2,4]-триази́н-4-аминатрифторацетат (1:1)	325	1,00 (b)

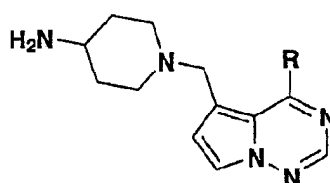
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
12		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-метил-2-пиримидинил)пиррол[2,1-f] [1,2,4] триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)	339	1,03 (b)
13		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)	353	1,08 (b)
14		N-[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-ил]-3-хинолин-аминатрифторацетат (1:1)	374	1,03 (b)
15		N-[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-ил]-5-хинолин-аминатрифторацетат (1:1)	374	0,64 (b)
16		N-[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-ил]-6-хинолин-аминатрифторацетат (1:1)	374	0,80 (b)
17		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-хлор-3-пиридинил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)	358	1,03 (b)
18		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-метокси-3-пиридинил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)	354	0,98 (b)
19		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(5-бром-2-пиридинил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)	402	1,63 (b)

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
20		N-[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-ил]-8-хинолин-амина трифторацетат (1:1)	374	0,92 (b)
21		N-[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-ил]-5-изохинолинамина трифторацетат (1:1)	374	0,59 (b)
22		N-[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-ил]-2-хинолин-амина трифторацетат (1:1)	374	1,49 (b)
23		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(5-хлор-2-пиридинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амина трифторацетат (1:1)	374	1,55 (b)
24		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-метокси-6-метил-2-пиримидинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4] триазин-4-амина трифторацетат (1:1)	369	1,03 (b)
25		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-этил-2- пиридинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амина трифторацетат (1:1)	352	1,91 (b)
26		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-метокси-4- пиримидинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амина трифторацетат (1:1)	355	1,25 (b)

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
27		N-[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-ил]-6-изохинолинамина трифторацетат (1:1)	374	1,85 (b)
28		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-метил-2-пиридинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин трифторацетат (1:1)	338	1,67 (b)
29		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-этил-2-пиридинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин трифторацетат (1:1)	352	1,00 (b)
30		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-бром-2-пиридинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин трифторацетат (1:1)	402	1,62 (b)
31		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(2,6-диметил-4-пиримидинил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин трифторацетат (1:1)	353	0,89 (b)
32		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[(6-(метоксиметил)-4-пиримидинил)пиррол[2,1-f] [1,2,4] триазин-4-амин	369	1,12 (b)
33		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-метил-3-пиридазинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин трифторацетат (1:1)	339	0,88 (b)

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
34		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(5-метил-3-пиридазинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)]	339	0,97 (b)
35		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-хлор-3-пиридазинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)]	359	1,29 (b)
36		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(2-хлор-4-пиридинил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)]	358	1,11 (b)
37		[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(6-фтор-5-метил-3-пиридинил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4] триазин-4-аминатрифторацетат (1:1)]	35	0,05 (b)

Примеры 38 – 121.

Метод один

Соединения (см. примечание (а) к ЖХВР) были получены следующим стандартным способом.

В склянку (1/8 унции) добавляли соединение **1D** (55,0 мг, 0,16 ммол), анилин (0,16 ммол, 1 экв.) и CH_3N (1 мл). Смесь встряхивали в течение ночи при 65°C. К этой смеси добавили трет.бутиловый эфир пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (34,9 мг, 0,17

ммол) с последующим добавлением DIEA (28 мкл, 0,16 ммол). Реакцию продолжали 3 ч при 65°C. Смесь концентрировали, остаток очищали методом препаративной ЖХВР, желательную фракцию собирали и концентрировали. Полученный остаток высушивали в глубоком вакууме в течение ночи.

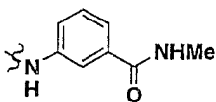
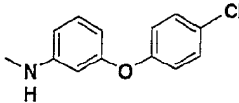
К указанному остатку добавляли CH₂Cl₂ (1,5 мл) и ТФК (0,2 мл) и встряхивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и высушивали под вакуумом в течение ночи, получали твёрдый продукт.

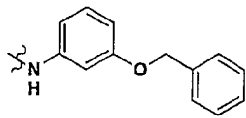
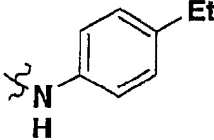
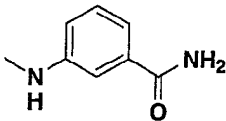
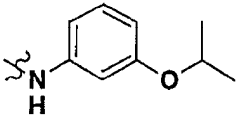
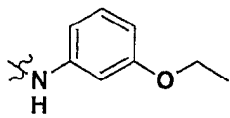
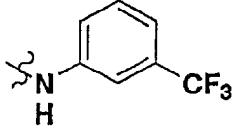
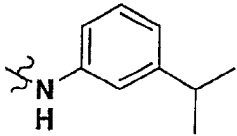
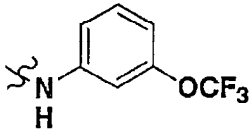
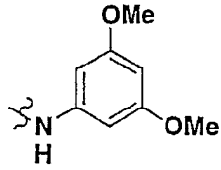
Метод препаративной хроматографии применяли только для загрязнённого продукта.

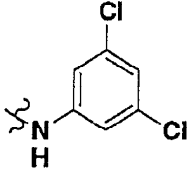
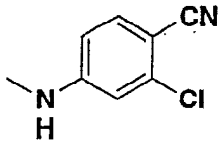
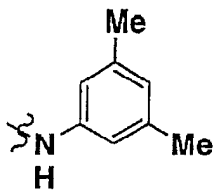
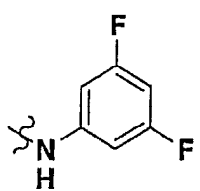
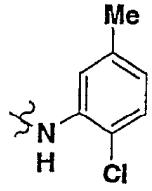
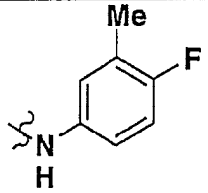
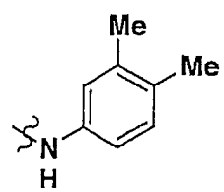
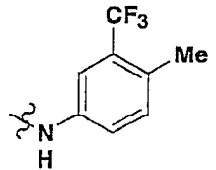
Метод два

Соединения (примечание (b) для ЖХВР) получали следующим стандартным способом.

Смесь соединения **1D** (75,0 мг, 0,216 ммол) и анилин (1 экв., 0,216 ммол) в N,N-диметилацетамиде (0,5 мл) в небольшой склянке нагревали при 70°C в течение 3–5 ч до получения прозрачного раствора. Ход реакции контролировали методом ЖХВР. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли трет.бутиловый эфир пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (43 мг, 0,216 ммол) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (75 мкл). Реакционную смесь снова нагревали до 70°C в течение ночи. После охлаждения реакцию смесь разбавляли CH₂Cl₂ (0,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли ТФК (1,0 мл) и смесь перешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении (вакуум), остаток отбирали при помощи метанола и очищали методом препаративной ЖХВР, получая нужный продукт.

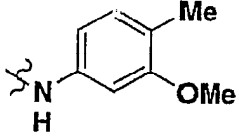
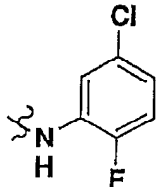
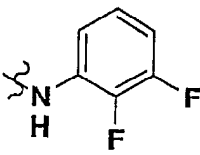
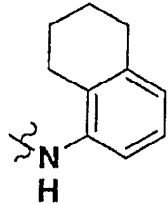
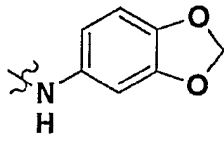
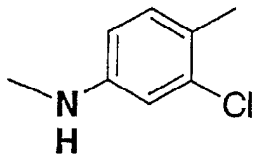
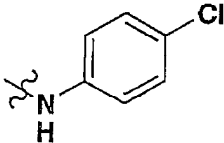
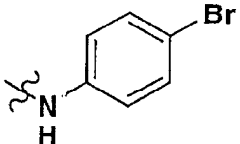
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
38		3-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]пиррол-[2,1-f] [1,2,4] триазин-4-ил]амин]-N-метилбензамид	380,25	0,91 (a)
39		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[3-(4-хлорфенокси)фенил]-пиррол [2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	449,20	2,59 (a)

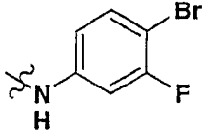
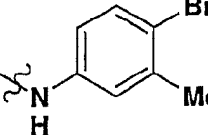
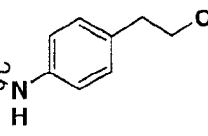
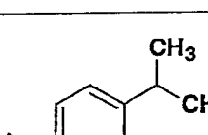
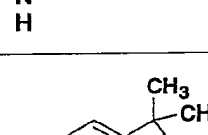
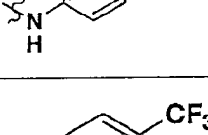
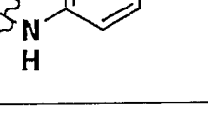
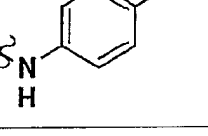
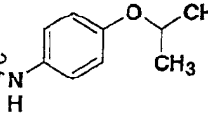
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
40		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[3-(фенилметокси)фенил]-пиррол [2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	429,26	2,183 (a)
41		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(4-этилфенил) пиррол [2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	351,28	1,64 (a)
42		3-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]пиррол -[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-ил]амин]-бензамид	366,25	0,76 (a)
43		5-[(4-амино-1-пиперидинил)-метил-N-[3-(1-метилэтокси)фенил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	381,27	1,66 (a)
44		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[3-этоксифенил] пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	367,26	1,44 (a)
45		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[3-(трифторметил)фенил] пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	391,18	1,71 (a)
46		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[3-(1-метилэтил)фенил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	365,29	1,89 (a)
47		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[3-(трифторметокси)фенил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	407,19	1,90 (a)
48		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3,5-диметоксифенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	383,24	1,32 (a)

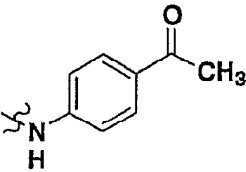
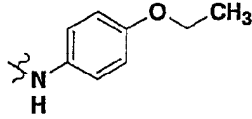
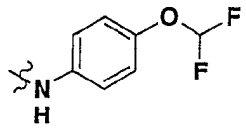
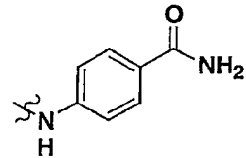
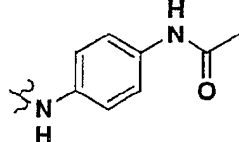
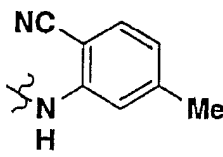
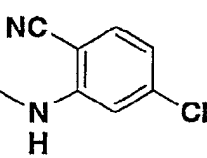
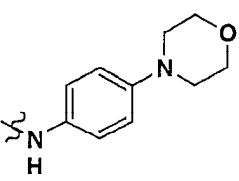
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
49		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3,5-дихлорфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	391,13	1,85 (a)
50		4-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил] пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-ил]амин]-2-хлорбензонитрил	382,19	1,63 (a)
51		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3,5-диметилфенил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	351,28	1,56 (a)
52		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3,5-дифторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	359,24	1,14 (a)
53		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(2-хлор-5-метилфенил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	371,21	1,38 (a)
54		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(4-фтор-3-метилфенил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	355,27	1,33 (a)
55		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3,4-диметилфенил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	351,28	1,58 (a)
56		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-4-амин	405,21	2,10 (a)

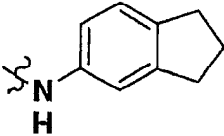
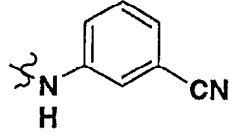
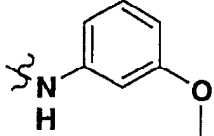
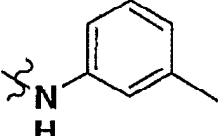
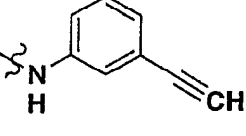
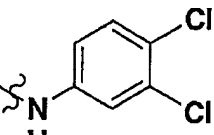
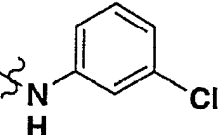
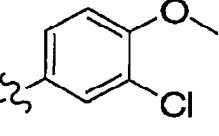
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
57		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(4-хлор-3-метилфенил) пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	371,21	1,74 (a)
58		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3,4-дифторфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	359,23	1,16 (a)
59		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(4-бром-2-фторфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	419,08	1,55 (a)
60		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(2-фтор-4-метилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	355,22	1,42 (a)
61		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(4-бром-2-хлорфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	435,08	1,68 (a)
62		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(2,4-диметилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	351,24	1,36 (a)
63		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	469,12	2,35 (a)
64		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	425,13	2,26 (a)

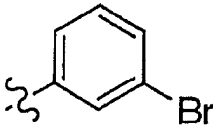
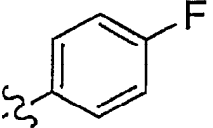
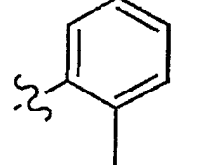
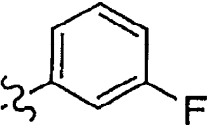
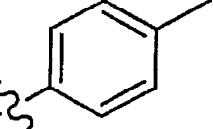
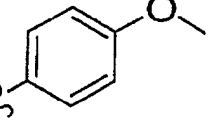
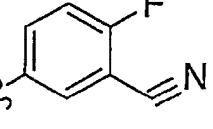
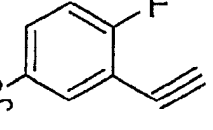
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
65		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3-фтор-4-метилфенил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	355,22	1,51 (а)
66		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[3-бром-4-(трифторметокси)фенил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	485,11	2,43 (а)
67		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	409,17	1,88 (а)
68		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3-фтор-4-метоксифенил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	371,23	0,76 (а)
69		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-4-амин	381,23	1,24 (а)
70		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(2,5-дифторфенил) пиррол[2,1-f] [1,2,4] триазин-4-амин	359,20	1,13 (а)
71		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(2-фтор-5-метилфенил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	355,22	1,35 (а)
72		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(4-хлор-2-фторфенил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	375,19	1,45 (а)

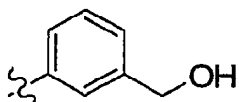
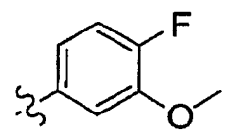
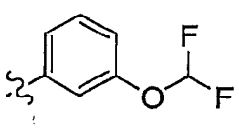
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
73		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(3-метокси-4-метилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	367,25	1,48 (a)
74		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(5-хлор-2-фторфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	375,18	1,44 (a)
75		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(2,3-дифторфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	359,21	1,16 (a)
76		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил-N-(5,6,7,8-тетрагидро-1-нафталинил)-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	377	1,79 (b)
77		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-1,3-бензодиоксол-5-илпиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	367	1,17 (b)
78		5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил-N-(3-хлор-4-метилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	371	1,793
79		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-хлорфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	357	1,44 (b)
80		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-бромфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	401	1,56 (b)

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
81		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-бром-3-фторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	419	1,68 (b)
82		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-бром-3-метилфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	415	1,85 (b)
83		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-пропилфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	365	1,98 (b)
84		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[4-(1-метилэтил)фенил]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	365	1,93 (b)
85		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[4-(1,1-диметилэтил)фенил]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	379	2,21 (b)
86		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	391	1,83 (b)
87		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	407	1,88 (b)
88		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[4-(1-метилэтоксифенил)]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	381	1,68 (b)
89		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3,4-диметиоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	383	1,09 (b)

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
90		1-[4-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амин]фенил]этанон	365	1,44 (b)
91		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(4-этоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-4-амин	367	1,44 (b)
92		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[4-(дифторметокси)фенил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	389	1,45 (b)
93		[4-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амино]бензамид	366	0,82 (b)
94		N-[4-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амино]фенил]-ацетамид	380	1,04 (b)
95		2-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амино]-4-метилбензонитрил	362	2,40 (b)
96		2-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амино]-4-хлорбензонитрил	382	2,55 (b)
100		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-[4-(4-морфолинил)фенил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	408	1,12 (b)

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
102		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	363	1,78 (b)
103		3-[[5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]амино]бензонитрила трифторацетат (1:1)	348	1,05 (a)
105		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-метоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина трифторацетат (1:1)	353	1,17 (a)
106		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-метилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина трифторацетат (1:1)	337	1,25 (a)
107		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-этинилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	347	1,35 (a)
108		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3,4-дихлорфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	391	1,91 (a)
109		5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-хлорфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	357	0,75 (a)
110		5-[(4-аминопиперидинил-1-ил)метил]-N-(3-хлор-4-метоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	387	1,530

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
111		5-[(4-аминопиперидинил-1-ил)метил]-N-(3-бромфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-4-амин	401	1,560
112		5-[(4-аминопиперидинил-1-ил)метил]-N-(4-фторфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-4-амин	341	1,020
113		5-[(4-аминопиперидинил-1-ил)метил]-N-(2-метилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-4-амин	337	1,030
114		5-[(4-аминопиперидинил-1-ил)метил]-N-(3-фторфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-4-амин	341	1,110
115		5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-N-(4-метилфенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-4-амин	337	1,310
116		5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-N-(4-метоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-4-амин	353	1,170
117		5-({5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-ил}амино)-2-фторбензонитрил	366	1,103
118		5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-N-(3-этинил-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-амин	365	1,350

Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
119		[3-({5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил}амино)фенил]метанол	353	0,837
120		5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-N-(4-фтор-3-метоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	371	1,162
121		5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-N-[3-(дифторметоксифенил)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин	389	1,370

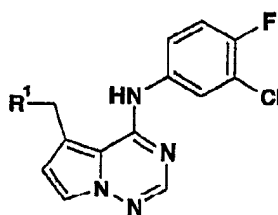
Условия ЖХВР:

(а): колонка YMC S5 ODS. 4,6 x 50 мм, 10 – 90% водный метанол, содержащий 0,2% H₃PO₄, в течение 4 мин, 3 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм).

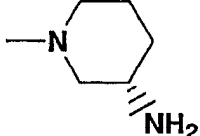
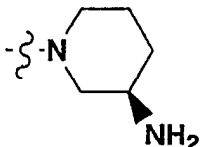
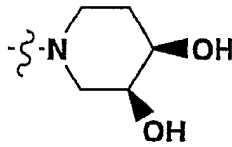
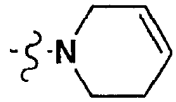
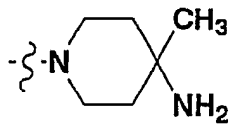
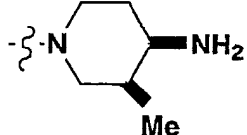
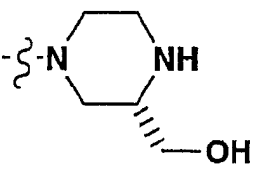
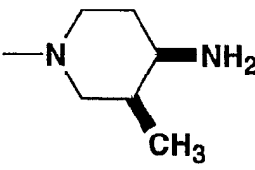
(b): (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм).

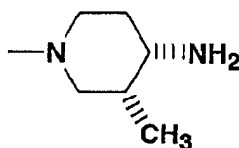
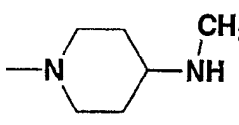
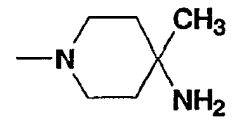
Примечание: Примеры 97–99, 101 и 104 были исключены из таблицы как дубликаты.

Примеры 122 – 132.



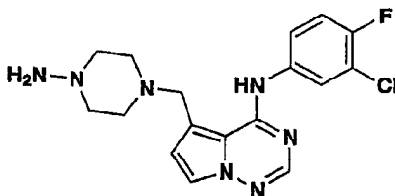
Соединения **122–132** получали из соединения **1D**, 3-хлор-4-фторфениламина и соответствующих аминов или Вос-защищённых аминов способом, аналогичным способу получения соединений **38–121**.

Пример №	R ¹	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
122		5-[[[(3S)-3-амино-1-пиперидинил]метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол - [2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	375	1,82 (b)
123		5-[[[(3R)-3-амино-1-пиперидинил]метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол - [2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	375	1,83 (b)
124		1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил]-метил]-(3R,4S)-rel-3,4-пиперидиндиол	392	1,74 (b)
125		N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-[(3,6-дигидро-1(2H)-пиридинил) метил]пиррол - [2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин	358	2,12 (b)
126		5-[[[(3R,4R)-rel-4-амино-3-метил-1-пиперидинил]-метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4- амина трифторацетат (1:1)	389	1,71 (b)
127		5-[[[(3R,4S)-rel-4-амино-3-метил-1-пиперидинил]-метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4- амина трифторацетат (1:1)	389	1,557 (b)
128		4-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил]-метил]-(2S)-2-пиперазин-метанола трифторацетат (1:1)	391	1,97 (b)
129		5-[[[(3R,4S)-4-амино-3-метил-1-пиперидинил]-метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4- амин	389	1,557 (b)

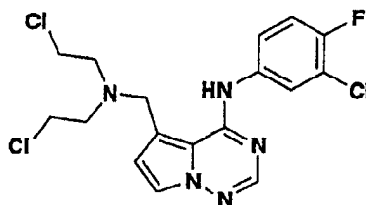
Пример №	R ¹	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
130		5-[[[(3S,4R)-rel-4-амино-3-метил-1-пиперидинил]-метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4- амина трифторацетат (1:1)	389	1,557 (b)
131		N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-[[4-(метиламино)-пиперидин-1-ил] метил]-пиррол[2,1-f]- [1,2,4]- триазин-4-амин	389	1,000 ^a
132		5-[(4-амино-4- метил-пиперидин-1-ил)метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)-пиррол[2,1-f] [1,2,4]- триазин-4-амин	389	1,030 ^a

Пример 133.

5-[(4-амино-1-пиперазинил)метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f] [1,2,4]- триазин-4-амин



133А. Получение (5-{[бис-(2-хлорэтил)амино]метил}пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-4-ил)-(3-хлор-4-фторфенил)амин



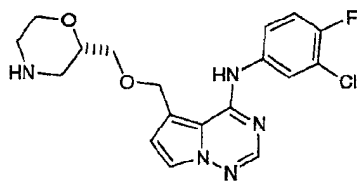
Смесь соединения **1E** (50 мг, 0,1 ммол), бис-(2-хлорэтил)амин гидрохлорида (18 мг, 0,1 ммол), DIEA (36 мкл, 0,2 ммол) в CH₃CN (0,5 мл) нагревали до 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, получая соединение

133A, которое сразу же использовали на следующей стадии. Время удерживания при ЖХВР составило 2,986 мин (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 416$.

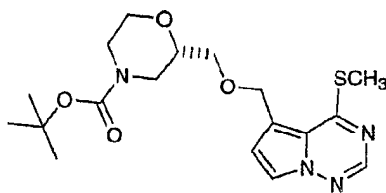
Сырое соединение **133A** с последней стадии отбирали в чистом безводном N_2H_4 (0,5 мл) и нагревали при 100°C в течение нескольких часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 . Соединённые экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной хроматографии и после нейтрализации и экстракции (CH_2Cl_2) получали соединение **133** (38,8 мг, 100% после двух стадий). Время удерживания при ЖХВР составило 1,709 мин (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 376$.

Пример 134.

(3-хлор-4-фторфенил)-[5-(морфолин-2-илметоксиметил)пиррол [2,1-f] [1,2,4]- триазин-4-ил]амин



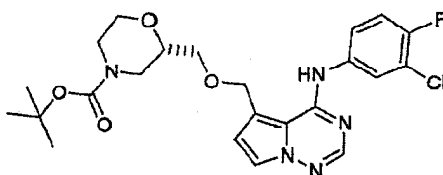
134A. Получение 2-(4-метилсульфанилпиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-илметоксиметил)-морфолин-4-карбоновой кислоты трет.бутилового эфира



Раствор соединения **1A** (1,0 г, 5,6 ммол) в CCl_4 (50 мл) промывали азотом в течение 1 ч. Добавляли перекись бензоила (270 мг, 1,12 ммол) и реакционную смесь нагревали до 86°C. Одной порцией добавляли N-бромсукцинимид (1,04 г, 5,88 ммол). Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали.

Фильтраты концентрировали, снова растворяли в толуоле (10 мл) и обрабатывали трет.бутиловым эфиром 2-гидроксиметил- морфолин-4-карбоновой кислоты (1,5 г, 6,9 ммол). Раствор нагревали до 110°C в течение 8 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. После флэш-хроматографии на силикагеле (20% EtOAc/гексаны) получали продукт в виде светло-жёлтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии (770 мг, 32%). ЖХВР $t_{уд} = 3,783$ мин (колонок YMC S5 ODS. 4,6 x 50 мм, 10 – 90% водный метанол, градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 178$.

134В. Получение 2-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-илметоксиметил)морфолин-4-карбоновой кислоты трет.бутилового эфира



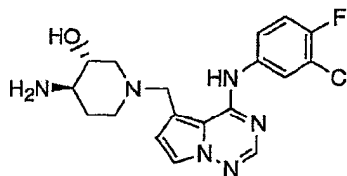
Раствор 2-(4-метилсульфанилпиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-илметоксиметил)-морфолин-4-карбоновой кислоты трет.бутилового эфира (60 мг, 0,15 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором м-CPBA (56 мг, 0,32 ммол) в CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивали 15 мин при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры. К этому раствору добавляли 3-хлор-4-фторанилин и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный оранжевый раствор разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем насыщенным водным раствором $NaCl$. Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. После препаративной ЖХВР с обращенной фазой получали нужное соединение (30 мг, 41%). ЖХВР $t_{уд} = 4,383$ мин (колонок YMC S5 ODS. 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 492$.

Раствор **134В** (30 мг, 0,06 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) по каплям обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали 2 ч, разбавляли CH_2Cl_2 и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали методом радиальной хроматографии (пластина 1 мм, 15% MeOH/ CH_2Cl_2 –30% MeOH/ CH_2Cl_2), получали соединение **134** (17 мг, 67%). ЖХВР $t_{уд} = 2,83$ мин (колонок

YMC S5 ODS. 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 392$.

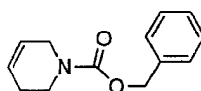
Пример 135.

4-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-ил]-метил]-
(3R,4R)-rel-3-пиперидиол



135

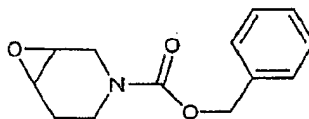
Соединение **135A**:



135A

К раствору 1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,66 г, 20,0 ммол) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли триэтиламин (3,35 мл, 24,0 ммол), затем раствор N-(бензилокси-карбонилокси)сукцинимиды (5,23 г, 21,0 ммол) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали 10% лимонной кислотой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 , рассолом и сушили над безводным Na_2SO_4 . После концентрации при пониженном давлении получали 4,34 г соединения **135A** (100%) в виде масла. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,996$ мин (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,20–7,35 (m, 5H), 5.88 (bs, 1H), 5.60–5.78 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (t, J = 2.64, 2H), 3.59 (t, J = 5.69, 2H), 2.18 (m, 2H).

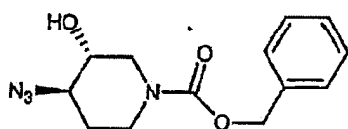
Соединение **135B**:



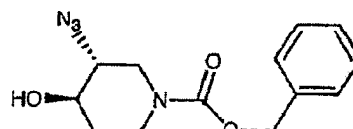
135B

К раствору соединения **135A** (1,1 г, 5,0 ммол) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл), охлаждённому при 0°C , добавляли раствор 75% м-СРВА (1,38 г, 6,0 ммол) в сухом CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем 3 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насыщенным раствором NaHCO_3 , рассолом и сушили над безводным Na_2SO_4 . После концентрации при пониженном давлении получали 1,14 г (98%) соединения **135B** в виде масла. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,279$ мин. (колодка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,20–7,36 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.80–3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.22 (bs, 1H), 3.07–3.20 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

Соединение **135C** и **135D**:



135C

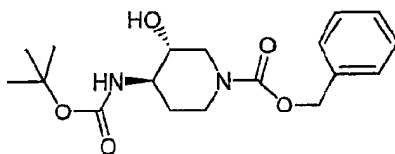


135D

К раствору соединения **135B** (233 мг, 1,0 ммол) в сухом ДМФ (2 мл) добавляли раствор азид натрия (100 мг, 1,5 ммол) в смеси 2:1 ацетон:вода (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток отбирали в EtOAc (20 мл), промывали водой, 10% LiCl и рассолом и сушили над безводным Na_2SO_4 . После концентрации при пониженном давлении получали масло. После флэш-хроматографии (гексан – этилацетат от 8:2 до 7:3) на силикагеле получали 180 мг соединения **135C** (первый элюент, основной изомер) в виде масла и 98 мг соединения **135D** (последний элюент, изомер в небольшом количестве) в виде масла.

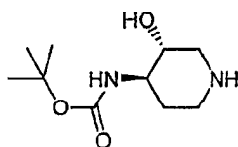
Соединение **135C**: ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,28–7,40 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.14 (dd, $J_1 = 4.03$, $J_2 = 13.44$, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.70 и 2.40 (част. m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).

Соединение **135D**: ^1H ЯМР (CDCl_3): 7,20–7,35 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.25 и 4.10 (част. m, 1H), 3.99 (d, $J = 13.44$, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.87 (t, $J = 2.69$, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).

Соединение **135E**:**135E**

К раствору соединения **135C** (180 мл, 0,65 ммол) в ТГФ (5 мл) добавляли воду (0,05 мл) и трифенилфосфин (340 мг, 1,3 ммол), реакционную смесь нагревали 6 ч с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли EtOAc (20 мл). Органический слой экстрагировали 1,0 N HCl (10 мл x 2), соединённые водные слои промывали EtOAc (5 мл). К водным слоям добавляли 1,0 N NaOH до pH 10,0 и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Соединённые органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После концентрации при пониженном давлении получали 165 мг промежуточного амина в виде бесцветного масла.

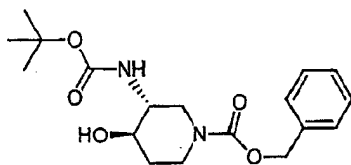
К раствору 165 мг промежуточного амина в сухом CH₂Cl₂ (4 мл), добавляли триэтиламин (0,11 мл, 0,78 ммол), затем Вos₂O (156 мг, 0,72 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали насыщенным NaHCO₃, затем сушили над безводным Na₂SO₄. После очистки флэш-хроматографией (гексан – EtOAc от 9:1 до 8:2) на силикагеле получали 170 мг соединения **135E** в виде белого твёрдого продукта. ЖХВР $t_{уд} = 2,859$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм) и LC/MS $M^+ + 1 = 351^+$. ¹H ЯМР (CDCl₃): 7,29–7,40 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.61 (bs, 1H), 4.32 (bs, 1H), 3.90–4.30 (m, 1H), 3.30–3.60 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (m, 1H).

Соединение **135F****135F**

Раствор соединения **135E** (170 мг) в 5 мл MeOH, содержащий 10 мг Pd(OH)₂, перемешивали в атмосфере водорода (баллонного) в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрованием и промывали MeOH. Соединённые фильтраты концентрировали при

пониженном давлении, получали 138 мг соединения **135F** в виде масла. ЖХВР $t_{уд}=1,270$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 217^+$.

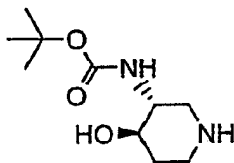
Соединение **135G**



135G

Соединение **135G** получали из соединения **135D** способом, аналогичным способу получения соединения **135E**. ЖХВР $t_{уд}=2,849$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). 1H ЯМР ($CDCl_3$): 7,40–7,52 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,45–1,96 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Соединение **135H**



135H

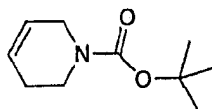
Соединение **135H** получали из соединения **135G** способом, аналогичным способу получения соединения **135F**. ЖХВР $t_{уд}=1,380$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм).

Соединение **135** получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, используя соединения **135F** и **1E**. Соединение **135** является твёрдым продуктом, ЖХВР $t_{уд}=1,666$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 391^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): 11,62 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 2,60$, $J_2 =$

6.61, 1H), 7.48 (d, $J = 2.60$, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 8.72$, 1H), 6.51 (d, $J = 2.60$, 1H), 3.82 (AB, $J = 13.60$, $\Delta\nu = 26.94$, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 12.09$, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.22 (t, $J = 12.03$, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.43 (m, 1H).

Иначе, соединение **135** может быть получено, как описано ниже.

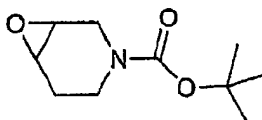
Получение соединения **135J**



135J

Соединение **135J** получали способом, описанным в Jacob Szmuszkowicz et al., *Heterocycles*, 1994, 39(1), 163–170.

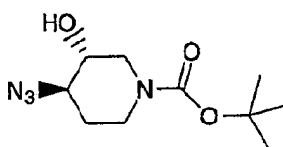
Получение соединения **135K**



135K

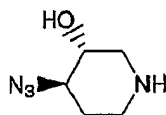
Соединение **135K** получали способом, описанным в Jacob Szmuszkowicz et al., *Heterocycles*, 1994, 39(1), 163–170.

Получение соединения **135L**

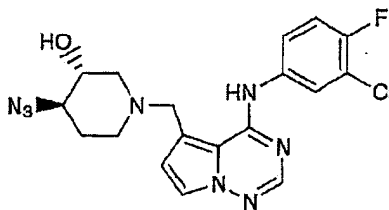


135L

Соединение **135L** получали способом, аналогичным получению соединения **1C**. ЖХВР $t_{уд} = 2,323$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). ^1H ЯМР (CDCl_3): 4.11 (dd, $J_1 = 3.09$, $J_2 = 13,29$, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.79 (dd, $J_1 = 9.27$, $J_2 = 13,29$, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Получение соединения **135M****135M**

К раствору соединения **135L** (0,6 г, 2,48 ммол) в сухом CH_2Cl_2 , охлаждённому до 0°C , добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель и ТФК удаляли при пониженном давлении, остаток отбирали в CH_2Cl_2 (20 мл). Органический слой промывали раствором NaHCO_3 , водный слой перенасыщали твёрдым NaCl и снова экстрагировали EtOAc (15 мл x 10). Соединённые органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме получали 350 мг соединения **135M** в виде масла. ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.18 (dd, $J_1 = 3.95$, $J_2 = 12.63$, 1H), 3.07 (d of t, $J_1 = 12.90$, $J_2 = 4.78$, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (dd, $J_1 = 8.28$, $J_2 = 12.58$, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.57 (m, 1H)

Получение Соединения **135N****135N**

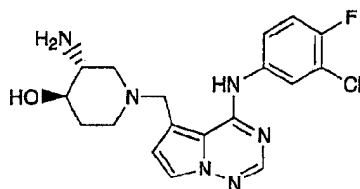
Соединения **135N** получали как соединение **1F** (применяя метод два) в Примере 1 из соединения **135M** и соединения **1E** (Пример 1). Соединение **135N** является твёрдым продуктом, ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,099$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 417^+$.

К раствору полученного Соединения **135N** (0,5 ммол) в смеси ТГФ (5 мл) и воды (0,05 мл) добавляли трифенилфосфин (262 мг, 1,0 ммол). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток сразу очищали методом

флэш-хроматографии (CH₂Cl₂ – MeOH – NH₄OH: 95:5:0,5) на силикагеле, получали 166 мг твёрдого соединения **135**.

Пример 136.

3-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-ил]- метил]-
(3R,4R)-rel-4-пиперидинол

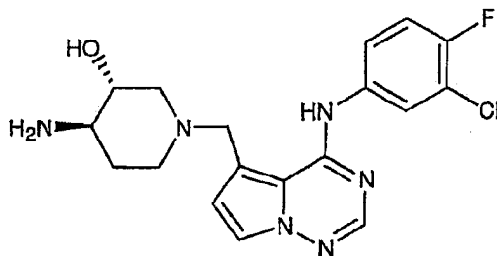


136

Соединение **136** получали, как описано в примере 1, используя соединение **135H** и соединение **1E**. Соединение **136** является твёрдым продуктом, ЖХВР $t_{уд} = 1,953$ мин. (колодка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 391^+$.

Пример 137.

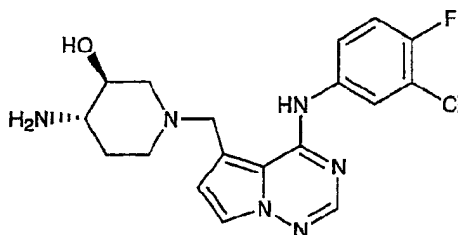
4-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-ил]- метил]-
(3R,4R)-(+)rel-3-пиперидинол



и

Пример 138.

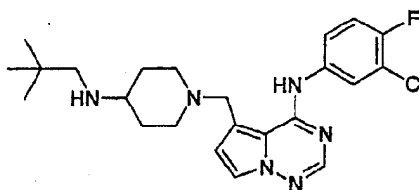
4-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-ил]- метил]-
(3R,4R)-(-)-rel-3-пиперидинол



Рацемическое соединение **135** разрешали методом хиральной препаративной ЖХВР с нормальной фазой (Chiralpak AD), применяя в качестве мобильной фазы гексан – изопропиловый спирт – диэтиламин (80:20:0,05). Соединение **137** (энантиомер А) и Соединение **138** (энантиомер В) получали в виде отдельных энантиомеров с > 99% энантиомерного избытка.

Пример 139.

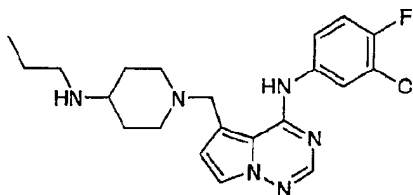
N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-[[4-[2,2-диметилпропил)амино]-1-пиперидинил]-метил]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-4-амин



К раствору соединения, полученного в Примере 1 (19 мг, 0,05 ммол) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (0,05 мл), затем диметилбутираль- альдегид (0,08 мл, 0,073 ммол) и триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,12 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом и сушили над безводным Na₂SO₄. После концентрации в вакууме и флэш-хроматографии (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH от 98:2:0,2 до 98:5:0,5) на силикагеле, получали соединение **139** в виде масла. ЖХВР t_{уд} = 1,976 мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS M⁺ + 1 = 445⁺.

Пример 140.

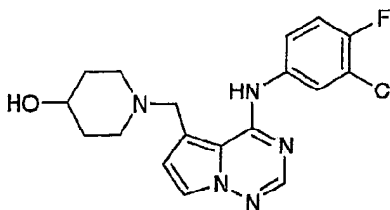
N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-[[4-(пропиламино)-1-пиперидинил]метил]-пиррол[2,1-f]
[1,2,4]триазин-4-амин



Соединение **140** получали, как соединение **139**, из соединения **1**. Соединение **140** является твёрдым продуктом. ЖХВР $t_{уд}$ = 1,689 мин. (колодка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 417^+$.

Пример 141.

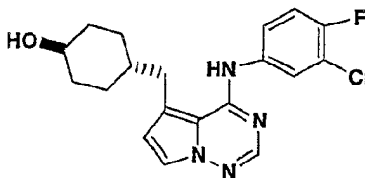
1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-ил]метил]-4-пиперидиол

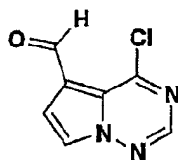


Соединение **141** получали, как соединение **1**, из соединения **1E** по Примеру 1. Соединение **141** представляет собой твёрдый продукт. ЖХВР $t_{уд}$ = 1,803 мин. (колодка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 376^+$.

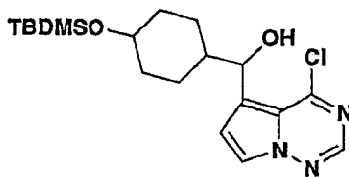
Пример 142.

Транс-4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-илметил]-циклогексанол



А. Получение 4-хлорпиррол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-карбальдегида.

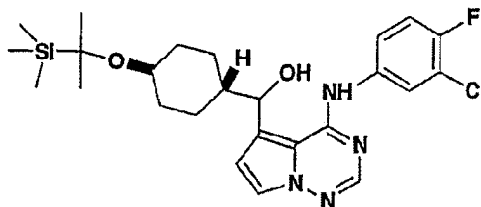
Раствор 4-хлор-5-метилпиррол[2,1-*f*][1,2,4]триазина (1,68 г, 10 ммол) промывали азотом в течение 20 мин и затем добавляли NBS (3,74 г, 21 ммол) и перекись бензоила (242 мг, 1 ммол). Реакционную смесь помещали на масляную баню с температурой 100°C и нагревали с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры продукт фильтровали, а растворитель удаляли. Остаток суспендировали в CH₃OH (100 мл), добавляли твёрдый NaHCO₃. Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 1 ч, отфильтровывали и удаляли растворитель. Маслянистый остаток вновь суспендировали в DCM, отфильтровывали и концентрировали, получали сырой диметилацеталь, который обрабатывали DCM (20 мл) / H₂O (20 мл) /ТФК (1 мл). После энергичного перемешивания в течение 1,5 ч смесь нейтрализовали водным насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали DCM. Соединённые экстракты высушивали (Na₂SO₄), концентрировали и осуществляли хроматографию (колонка 3 x 15 см с силикагелем, элюент DCM), получали нужное соединение (1,02 г, 56%) в виде твёрдого продукта. MS: 182 (M + H)⁺; ЖХВР $t_{уд}$ = 0,79 мин. (Xterra 3 x 50 мм, S7, 2 мин градиент, 5 мл/мин).

 В. Получение [4-(трет.бутилдиметилсилилокси)циклогексил]-(4-хлорпиррол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-ил)метанола


Раствор *транс*-4-трет.бутилдиметилсилилоксициклогексилмагнийбромида (Bio-org. and Med. Chem., 1996, 6, 201) в ТГФ (4 экв.) медленно добавляли к охлаждённому на льду раствору 4-хлорпиррол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-карбальдегида (1,05 г, 5,8 ммол) в ТГФ (15 мл). Через 1 ч добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали водный слой смесью EtOAc/гексан (1:1) (50 мл x 2). Соединённые органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали методом радиальной хроматографии (пластина силикагеля 4 мм, градиент элюирования 0–15% EtOAc в DCM) и получали нужное соединение, указанное в заголовке В: 180 мг

цис-изомера, 496 мг транс-изомера и 415 мг смеси (общий выход 48%, отношение цис:транс около 1:4). Цис-изомер: MS: 396 (M + H)⁺; ЖХВР t_{уд} = 2,10 мин. (Xterra 3,0 x 50 мм, S7, градиент 2 мин, 5 мл/мин); транс-изомер: MS: 396 (M + H)⁺; ЖХВР t_{уд} = 2,08 мин. (Xterra 3,0 x 50 мм, S7, 2 мин градиент, 5 мл/мин).

C. Получение [4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил]-[4-(1-метил-1-триметилсиланилэтокс)циклогексил]метанола



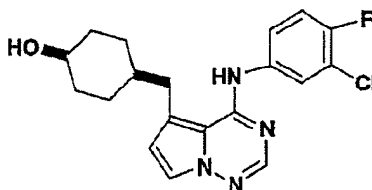
Смесь транс-[4-(трет.бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-[4-хлорпиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил]метанола (840 мг, 2,13 ммол), 3-хлор-4-фторфенил- амина (309 мг, 2,13 ммол) и NaHCO₃ (536 мг, 6,39 ммол) в CH₃CN (10 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток суспендировали в DCM, промывали водой и высушивали над Na₂SO₄. Удаление растворителя и осуществление радиальной хроматографии (пластина силикагеля 4 мм, градиент элюирования 0–2% NH₃ в MeOH (2N) в DCM) позволили получить желательное соединение (612 мг, 57%) в виде твёрдого продукта: MS: 506 (M + H)⁺; ЖХВР t_{уд} = 2,29 мин. (Xterra 3 x 50 мм, S7, градиент 2 мин, 5 мл/мин).

D. Получение транс-4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-f][1,2,4]- триазин-5-илметил]циклогексанола

Смесь [4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил]-[4-(1-метил-1-триметилсиланилэтокс)циклогексил]метанола (448 мг, 0,887 ммол), триэтилсилана (1,03 г, 8,87 ммол) в ТФК (8 мл) в сосуде под давлением в атмосфере азота нагревали при 75°C в течение ночи. Растворители удаляли и остаток растворяли в CH₃OH (10 мл) и добавляли твёрдый Na₂CO₃ (2,0 г). После энергичного перемешивания в течение 1 ч растворитель удаляли и остаток распределяли между DCM (200 мл) и H₂O (50 мл). Органическую фазу выделяли, сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворитель. После очистки методом радиальной хроматографии (пластина силикагеля 2 мм, градиент элюирования 0–4% NH₃ в MeOH (2N) в DCM) получали соединение, указанное в заголовке (209 мг, 63%) в виде твёрдого продукта: MS: 375 (M + H)⁺; ЖХВР t_{уд} = 1,49 мин. (колонок Xterra 3,0 x 50 мм, S7, градиент 2 мин, 5 мл/мин).

Пример 143.

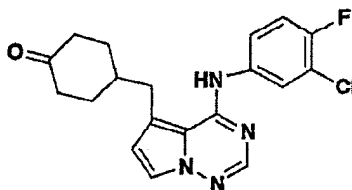
Цис-4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-*f*][1,2,4]-триазин-5-илметил]-
циклогексанол



Это соединение получали из *цис*-[4-(*трет*.бутилдиметилсиланилокси)цикло-
гексил]-(4-хлорпиррол[2,1-*f*]- [1,2,4]триазин-5-ил)метанола: 375 (M + H)⁺; ЖХВР $t_{уд}$ =
1,56 мин. (колонка Xterra 3,0 x 50 мм, S7, градиент 2 мин, 5 мл/мин).

Пример 144.

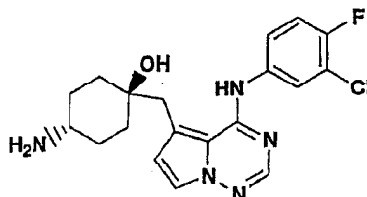
4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-*f*][1,2,4]-триазин-5-илметил]- циклогексанол



Раствор *цис*-[4-(*трет*.бутилдиметилсиланилокси)циклогексил]-(4-хлорпиррол-
[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-ил)метанола (53 мг, 0,14 ммол), 4-метилморфолина N-окиси (25
мг, 0,21 ммол), ТРАР (5 мг, 1 экв) и порошкообразных молекулярных сит 4А (100 мг) в
DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂. Через 5 ч смесь
фильтровали и удаляли растворитель. После радиальной хроматографии (пластина
силикагеля 1 мм, градиент элюирования 0–5% NH₃ в MeOH (2N) в DCM) получали
целевое соединение (25 мг, 47%) в виде твёрдого продукта: MS: 373 (M + H)⁺; ЖХВР $t_{уд}$ =
1,50 мин. (колонка Xterra 3,0 x 50 мм, S7, градиент 2 мин, 5 мл/мин).

Пример 145.

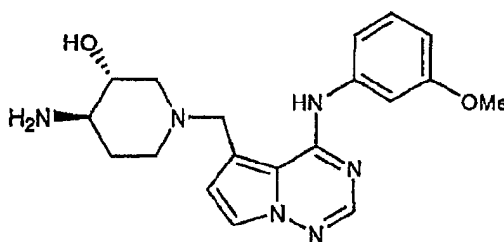
4-амино-1-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-*f*][1,2,4]-триазин-5-илметил]циклогексанол



К раствору 4-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)пиррол[2,1-*f*][1,2,4]-триазин-5-илметил]-4-гидроксициклогексанона (24 мг, 0,06 ммол) в сухом MeOH (0,5 мл) добавляли порошок молекулярных сит 3А (24 мг), (10 экв) NH₄OAc (48 мг, 0,06 ммол) и NaCNBH₃ (4 мг, 0,06 ммол), смесь перемешивали 12 ч в атмосфере азота. Продукты фильтровали и добавляли 15% раствор NaOH. Через 10 мин смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и удаляли растворитель. Полученный продукт очищали и выделяли методом препаративной ЖХВР, получая целевое соединение (3,5 мг, 15%) и *цис*-изомер (7,9 мг, 32%). Соединение, указанное у заголовке: MS: 390 (M + H)⁺; ЖХВР *t*_{уд} = 2,070 мин. (колонок Xterra 4,6 x 50 мм, S7, градиент 3 мин, градиент 4 мл/мин). *Цис*-изомер: MS: 390 (M + H)⁺; ЖХВР *t*_{уд} = 2,190 мин. (колонок Xterra 4,6 x 50 мм, S7, градиент 3 мин, градиент 4 мл/мин).

Пример 146.

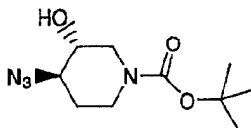
(3*R*,4*R*)-4-амино-1-[[4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-*f*][1,2,4]-триазин-5-ил]метил]пиперидин-3-ол



Получение соединений **146А** и **146В**:

(3R,4R)-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты трет.бутиловый эфир

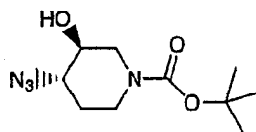
(146A):



146A

(3S,4S)-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты трет.бутиловый эфир

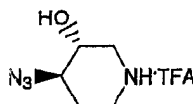
(146B):



146B

Соединения **146A** и **146B** получали из соединения **135L** оптическим разрешением, используя метод хиральной препаративной ЖХВР с нормальной фазой (Chiralpak AD) и MeOH-EtOH (50:50) в качестве мобильной фазы. Соединение **146A** (первый элюент) и соединение **146B** (второй элюент) получали в виде отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком > 99%. Абсолютная стереохимия соединения **146A** (3R,4R) была определена методом рентгеноструктурного анализа единичного кристалла.

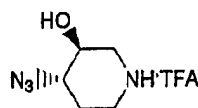
Получение соединения **146C**:



146C

К раствору соединения **146A** (1,76 г, 7,26 ммол) в сухом CH₂Cl₂ (15 мл), охлаждённому при 0°C, добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. Растворитель и ТФК удаляли при пониженном давлении и остаток выпаривали несколько раз в виде азеотропа в CH₂Cl₂, получали соединение **146C** в виде трифторацетата.

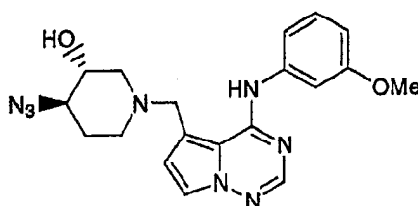
Получение соединения **146D**:



146D

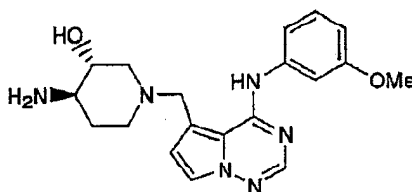
Соединение **146D** получали в виде трифторацетата как соединение **146C**, используя соединение **146B**.

Получение соединения **146E**:



146E

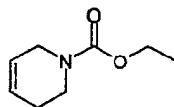
Соединение **146E** получали, как в Примере 105 (применяя метод один), но вместо трет.бутилового эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты использовали соединение **146C**. Соединение **146E** является твёрдым продуктом. ЖХВР $t_{уд} = 2,019$ мин. (колодка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 395^+$.



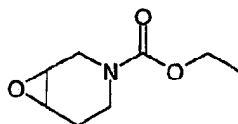
146

Соединение **146** получали из соединения **146E**, как соединение **135**. Соединение **146** является твёрдым продуктом, ЖХВР $t_{уд} = 1,213$ мин. (колодка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 369^+$. Энантиомерный избыток (ee) соединения **146** > 99% (колодка Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм, 10 мкм, EtOH – MeOH – Et₂NH 50:50:0,1).

Иначе соединение **146** получают следующим образом.

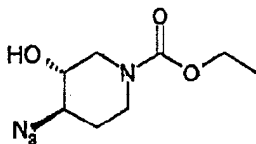
Получение соединения **146F**:**146F**

К раствору 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидина гидрохлорида (227 г) в 570 мл воды добавляли твёрдый K_2CO_3 (235 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре 30 мин. Смесь экстрагировали толуолом (50 мл х 3) и соединённые экстракты высушивали над безводным $MgSO_4$. Удаляли $MgSO_4$ фильтрованием, фильтрат помещали в трёхгорловую колбу RB объёмом 3 л. К фильтрату добавляли K_2CO_3 (22,7 г) и смесь нагревали умеренно с обратным холодильником (температура бани $110^\circ C$). Через дополнительную воронку медленно в течение 2,5 часов добавляли этилформиат (318 мл) (реакция очень экзотермична, поэтому рекомендуется медленное добавление при перемешивании магнитной мешалкой). После окончания прибавления смесь нагревали с обратным холодильником ещё 2,0 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали водой, рассолом и сушили над безводным $MgSO_4$. После фильтрования и концентрации в вакууме получали 188,6 г (72%) соединения **146F** в виде масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$):

Получение соединения **146G** (рацемата):**146G**

К раствору соединения **146F** (178,2 г, 1,15 ммол) в 2 л сухого CH_2Cl_2 при $0^\circ C$ добавляли небольшими порциями твёрдый м-CPBA (386 г, 1,72 ммол, 77% макс.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при $0^\circ C$ и затем в течение ночи при комнатной температуре. Осадок удаляли фильтрованием и осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2 . Соединённые фильтрат и промывные растворы промывали 20% $Na_2S_2O_3$ (3 л х 3), насыщенным $NaHCO_3$ (3 л х 3) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования и концентрирования в вакууме получали 170 г соединения **146G** в виде масла. Этот продукт использовали сразу же на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

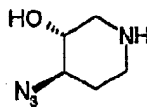
Получение соединения **146H** (хирального):



146H

Смесь соединения **146G** (140 г, 0,818 ммол), NaN₃ (68,9 г, 1,06 ммол) и NH₄Cl (56,7 г, 1,06 ммол) в этаноле (600 мл) и воде (150 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры твёрдый продукт удаляли фильтрованием и промывали этанолом. Соединённые фильтраты концентрировали в вакууме до получения небольшого объёма (около 80 мл), затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл x 4). Соединённые экстракты сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования и концентрирования в вакууме и очистки флэш-хроматографией (гексан – EtOAc от 7:3 до 6:4) на силикагеле получали соединение **146G** со следующими фракциями: 80,7 г первой фракции (AP > 98%), 22,7 г второй фракции (AP 92–95%) и 15,8 г третьей фракции (AP < 60%) в виде масла. Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Первую и вторую фракции соединяли и подвергали оптическому разрешению, применяя метод хиральной препаративной ЖХВР при следующих условиях: колонка Chiralpak AD, элюент MeOH–EtOH (1:1). Первый элюированный пик (R_t = 5,605 мин) обеспечил получение 47,52 г соединения **146H** с энантиомерным избытком > 99%.

Получение соединения **146I** (хирального):



146I

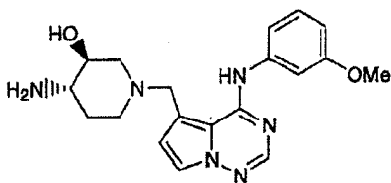
К раствору соединения **146H** (36,42 г, 0,17 ммол) в 480 мл EtOH добавляли раствор KOH (112 г, 1,7 мол, 85%) в 240 мл воды. Смесь нагревали 9 ч с обратным холодильником и проводили мониторинг реакции методом ТСХ. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме, получая пасту. Добавляли твёрдый NaCl и экстрагировали смесь EtOAc (500 мл x 3). Соединённые органические слои сушили над

безводным Na_2SO_4 . После фильтрования и удаления растворителя получали 23 г (77%) сырого соединения **146I** в виде твёрдого продукта. Растирание с простым эфиром (250 мл) привело к получению 18,53 г соединения **146I** в виде твёрдого продукта (АР 99%).

Маточник концентрировали в вакууме, добавляли твёрдый NaCl и затем экстрагировали EtOAc (250 мл x 4), получали ещё 4,2 г сырого соединения **146I** (АР <85%).

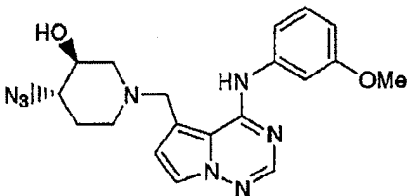
Пример 147.

(3S,4S)-4-амино-1-[[4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил]метил]пиперидин-3-ол



147

Получение соединения **147A**:



147A

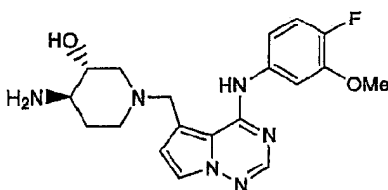
Соединение **147A** получали как в Примере 105 (метод один), заменив соединение **130D** пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты трет.бутиловым эфиром. Соединение **147A** является твёрдым, ЖХВР $t_{\text{уд}} = ?$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 395^+$.

Соединение **147** получали из соединения **147A**, как соединение **135**. Соединение **147** является твёрдым продуктом, ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1,213$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD

4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 369^+$. Энантиомерный избыток (ee) соединения **147** > 99% (Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм 10 мкм, EtOH – MeOH – Et₂NH 50:50:0,1).

Пример 148.

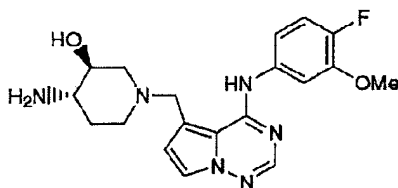
(3R,4R)–4–амино–1–[[4–[(3–метокси–4–фторфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин–5-ил]метил]пиперидин–3–ол



Соединение **148** получали из соединения **146С** способом, аналогичным способу получения соединения **135**. Соединение **148** является твёрдым продуктом, ЖХВР $t_{уд} = 1,187$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 387^+$. Энантиомерный избыток (ee) соединения **148** составляет > 99% (Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм 10 мкм, EtOH–MeOH–Et₂NH 50:50:0,1).

Пример 149.

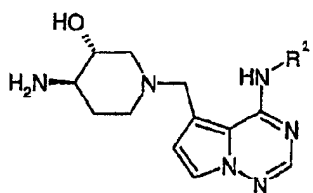
(3S,4S)–4–амино–1–[[4–[(3–метокси–4–фторфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин–5-ил]метил]пиперидин–3–ол



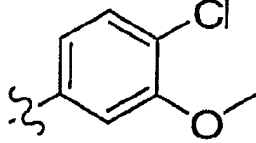
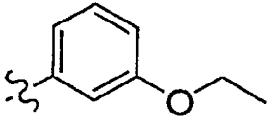
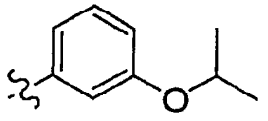
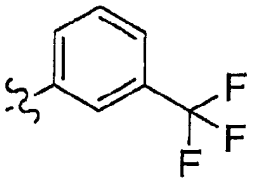
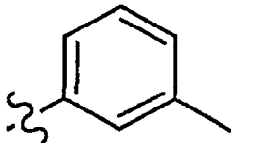
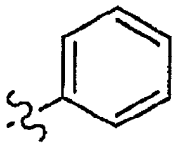
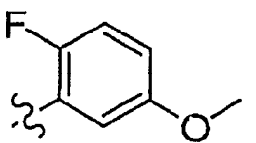
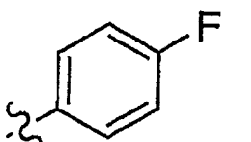
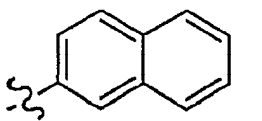
Соединение **149** получали из соединения **146** способом, аналогичным способу получения соединения **135**. Соединение **149** является твёрдым продуктом, ЖХВР $t_{уд} = 1,187$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 387^+$. Энантиомерный избыток (ee) соединения **149** составляет > 99% (Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм 10 мкм, EtOH–MeOH–Et₂NH 50:50:0,1).

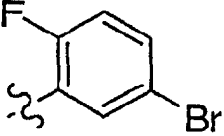
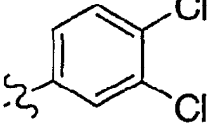
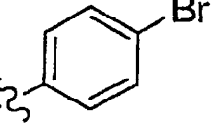
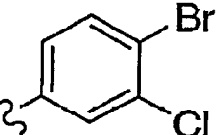
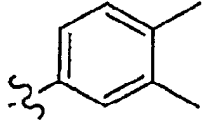
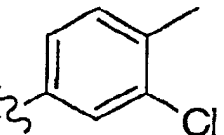
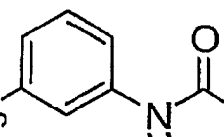
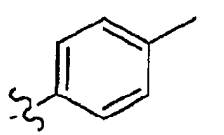
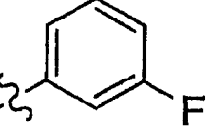
Примеры 150 – 200.

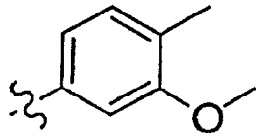
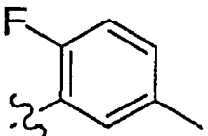
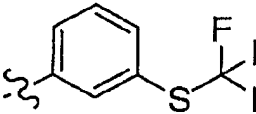
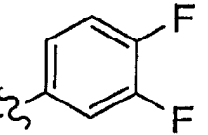
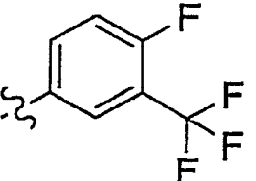
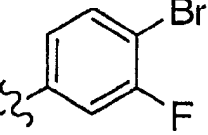
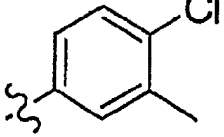
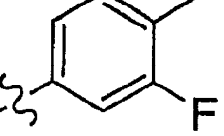
Соединения **150–200** (примечание (b) для ЖХВР) были получены из соединения **146I** в качестве соединения **146**.

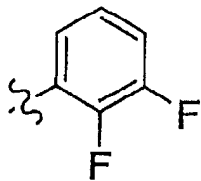
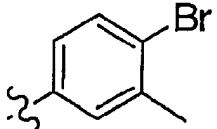
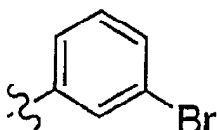
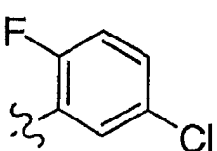
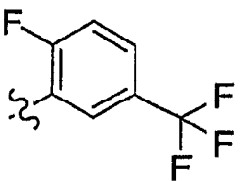
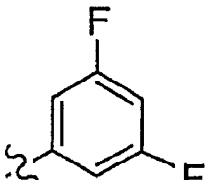
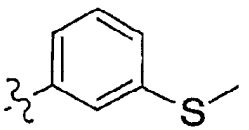
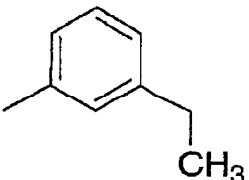


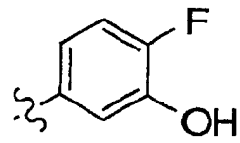
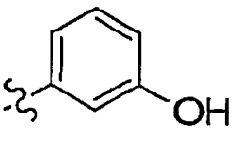
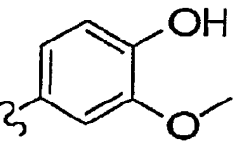
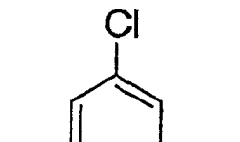
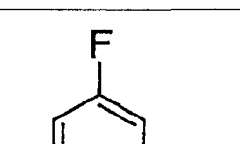
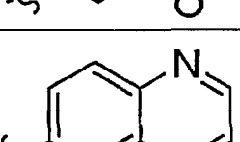
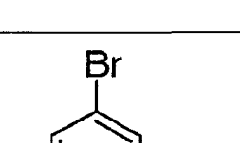
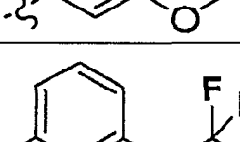
Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
150		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол	373	1,508
151		3-[(5-{[(3R,4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-метил}пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-ил)-амино]бензонитрил	364	1,348
152		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	371	1,542
153		(3R,4R)-4-амино-1-[(4-{[3-(дифторметокси)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)-пиперидин-3-ол	405	1,610
154		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол	363	1,730
155		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(2-хлор-5-метоксифенил)-амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	403	1,300

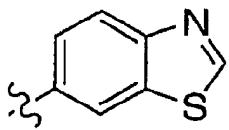
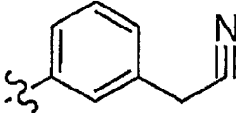
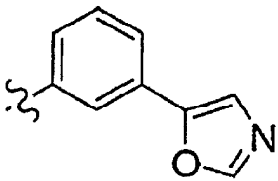
Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
156		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-хлор-3-метоксифенил)-амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	403	1,620
157		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этоксифенил)амино]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	383	1,540
158		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-изопропоксифенил)амино]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	397	1,820
159		(3R,4R)-4-амино-1-[(4-{[3-(трифторметил)фенил]-амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	407	1,110 ^b
160		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метилфенил)амино]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	353	1,410
161		(3R,4R)-4-амино-1-[(4-анилинопиррол[2,1-f]-[1,2,4] триазин-5-ил)-метил]пиперидин-3-ол	339	0,580 ^b
162		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(2-фтор-5-метоксифенил)-амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	387	1,283
163		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол	357	0,820 ^a
164		(3R,4R)-4-амино-1-[{4-(2-нафтиламино)пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил]пиперидин-3-ол	389	1,130 ^a

Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
165		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(5-бром-2-фторфенил)амино]-пиррол [2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	435	2,100
166		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3,4-дихлорфенил)амино]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	407	1,260 ^a
167		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-бромфенил)амино]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	419	1,310 ^a
168		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-бром-3-хлорфенил)амино]-пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	453	1,670 ^a
169		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3,4-диметилфенил)-амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	367	1,200 ^a
170		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	387	1,460 ^a
171		N-{3-[(5-[(3R,4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]метил}пиррол-[2,1-f] [1,2,4] триазин-4-ил)амино}фенил}ацетамид	396	0,900 ^a
172		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-метилфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол	353	1,040 ^a
173		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-фторфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол	357	0,870 ^a

Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
174		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метокси-4-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	383	1,160 ^a
175		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(2-фтор-5-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	371	1,120 ^a
176		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-[(трифторметил)тио]фенил}амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	439	1,770 ^a
177		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3,4-дифторфенил)амино]-пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	375	1,080 ^a
178		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино]-пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	425	1,230 ^a
179		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-бром-3-фторфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	435	1,480 ^a
180		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-хлор-3-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	387	1,430 ^a
181		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-фтор-4-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	371	1,240 ^a

Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
182		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(2,3-дифторфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-5- ил}-метил)пиперидин-3-ол	375	0,880 ^a
183		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-бром-3-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5- ил}-метил)пиперидин-3-ол	431	1,520 ^a
184		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-бромфенил)амино]-пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-5- ил}метил)-пиперидин-3-ол	419	1,260 ^a
185		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(5-хлор-2-фторфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-5- ил}-метил)пиперидин-3-ол	391	1,060 ^a
186		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(2-фтор-5-(трифторметил)-фенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-5- ил}-метил)пиперидин-3-ол	425	1,200 ^a
187		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3,5-дифторфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4] триазин-5- ил}метил)-пиперидин-3-ол	375	1,120 ^a
188		(3R,4R)-4-амино-1-([4-{[3-(метилтио)фенил]-амино}пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5- ил]-метил)пиперидин-3-ол	385	1,200 ^a
189		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этилфенил)амино]-пиррол[2,1-f]-[1,2,4]- триазин-5- ил}метил)-пиперидин-3-ол	367	1,870 ^a

Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
190		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-гидрокси-фенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	373	0,876
191		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-гидроксифенил)амино]-пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	355	0,915
192		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-гидрокси-3-метокси-фенил)амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	385	0,850
193		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-5-метилфенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	387	1,717
194		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-фтор-5-метоксифенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	387	1,346
195		(3R,4R)-4-амино-1-{[4-(хинолин-6-иламино)-пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}метил}-пиперидин-3-ол	390	0,870
196		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-бром-5-метоксифенил)-амино]пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	447	1,709
197		(3R,4R)-4-амино-1-([4-{[3-(трифторметокси)-фенил]амино}пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил)-метил]пиперидин-3-ол	423	1,200 ^b

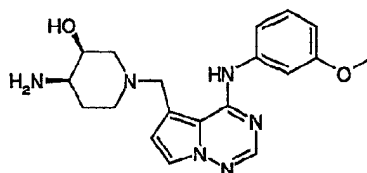
Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
198		(3R,4R)-4-амино-1-{[4-(1,3-бензотиазол-6-ил-амино)пиррол[2,1-f] [1,2,4]-триазин-5-ил]метил}-пиперидин-3-ол	396	0,840 ^a
199		{3-[(5-{[(3R,4R)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]метил}пиррол[2,1-f]-[1,2,4]триазин-4-ил)-амино]фенил}ацетонитрил	378	0,790 ^a
200		(3R,4R)-4-амино-1-([4-{[3-(1,3-оксазол-5-ил)-фенил]амино}пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин-5-ил)-метил]пиперидин-3-ол	406	0,910 ^a

^a Время градиента при ЖХВР 2 мин

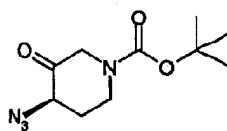
^b Время градиента при ЖХВР 2 мин (колонка Phenom-prime S5 C18 4,6 x 30 мм)

Пример 201.

Рац-(3R,4R)-4-амино-1-{[4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]- триазин-5-ил]метил} пиперидин-3-ол



201A. Получение (±)-трет.бутил-4-азидо-3-оксопиперидин-1-карбоксилата.

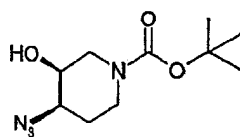


201A

Безводный ДМСО (0,28 мл, 3,79 ммол) добавляли к перемешиваемому раствору оксалилхлорида (0,172 мл, 1,96 ммол) в 6 мл сухого CH₂Cl₂ при -78°C в атмосфере аргона. Через 10 мин добавляли по каплям раствор соединения **135L** (396 мг, 1,63 ммол) в 4,5 мл

сухого CH_2Cl_2 и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 30 мин. Добавляли триэтиламин (1,38 мл, 10,0 ммол) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Добавляли 2,0 мл буферного раствора с pH 7,0 и экстрагировали смесь CH_2Cl_2 (x3). Соединённые органические слои промывали рассолом и сушили над безводным Na_2SO_4 . После концентрирования в вакууме получали сырое соединение **201A** в виде масла, которое сразу же применяли на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4.30 (d, $J = 17.84$, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90–4.00 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

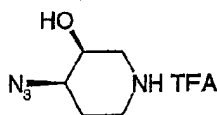
201B. Получение ($\pm$)-трет.бутил-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



201B

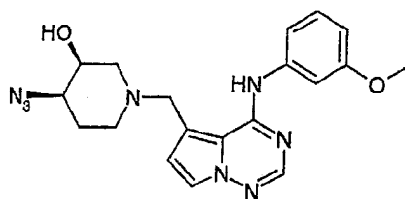
К раствору соединения **201A**, полученного выше, в сухом ТГФ (2 мл), охлаждённому при -78°C , добавляли L-Selectride (1,0 М в ТГФ, 0,98 мл, 0,98 ммол). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2,0 ч. Добавляли насыщенный NH_4Cl (2 мл) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Соединённые органические слои промывали один раз рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме и флэш-хроматографии (гексан–EtOAc 4:1) на силикагеле получали 44 мг соединения **201B** в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3.84 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

201C. Получение ($\pm$)-4-азидопиперидин-3-ола



201C

Соединение **201B** (44 мг, 0,18 ммол) обрабатывали смесью CH_2Cl_2 и ТФК (1:1, 2 мл) в течение 30 мин. Летучие удаляли при пониженном давлении и остаток выпаривали в виде азеотропа с гептаном– CH_2Cl_2 три раза, получая трифторацетат – соединение **201C**, которое применяли на следующей стадии без очистки.

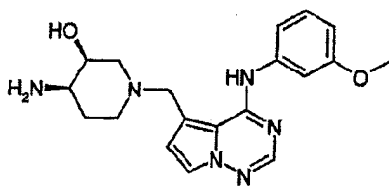
Получение соединения **201D**:**201D**

Соединение **201D** получали в виде твёрдого продукта как соединение **146E**. ЖХВР $t_{уд} = 1,795$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ = 395$.

Соединение **201** получали из соединения **201D** как соединение **146**. ЖХВР $t_{уд} = 1,169$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ = 369$.

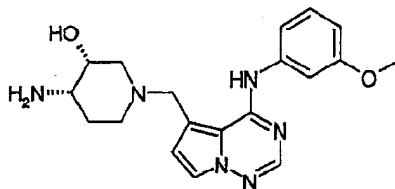
Примеры 202А и 202В.

(3S,4R)–4–амино–1–({4–[(3–метоксифенил)амино]пиррол[2,1–f] [1,2,4]триазин–5–ил}метил)пиперидин–3–ол.
(Энантиомер А, хиральный)

**202А**

и

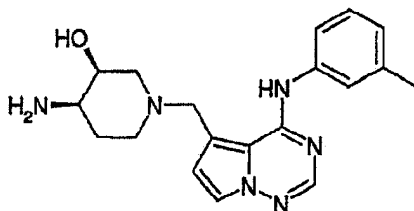
(3R,4S)–4–амино–1–({4–[(3–метоксифенил)амино]пиррол[2,1–f] [1,2,4]триазин–5–ил}метил)пиперидин–3–ол.
(Энантиомер В, хиральный)

**202B**

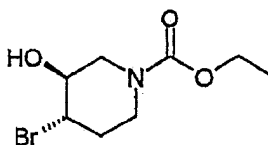
Соединение **202A** (15 мг) и соединение **202B** (15 мг) получали оптическим разрешением соединения **201** (30 мг), используя следующий метод: колонка Chiralpak AD, элюирование смесью гексан : изопропиловый спирт : диэтиламин (50:50:0,1) с градиентом 6 мл/мин, длина волны 220 нм. Первый пик соответствует соединению **202A** (время удерживания = 4,337 мин) с энантиомерным избытком $\geq 98\%$; второй пик соответствует соединению **202B** (время удерживания = 6,050 мин) с энантиомерным избытком $\geq 98\%$.

Пример 203.

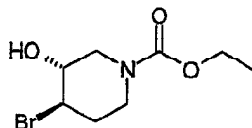
(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метилфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол
(хиральный)

**203**

Получение соединений **203A** и **203B** (хиральных).

**203A**

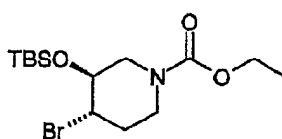
и

**203B**

К раствору соединения **146G** (100 г, 0,585 мол) в 2 л хлороформа, охлаждённому до -60°C , добавляли при помощи воронки 196,5 мл 48% HBr , в то время как температура внутри поддерживалась ниже -60°C . После окончания добавления реакцию смесь перемешивали ещё 1 ч при -60°C . Реакционная смесь нагревалась до комнатной температуры и её промывали водой (1 л x 2), рассолом (1 л) и высушивали над безводным MgSO_4 . После фильтрации и концентрирования в вакууме получали 134,2 г (91%) сырого соединения (рацемическую смесь **203A** и **203B**) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4.25 (m, 1H), 4.15 (q, $J = 7,10$, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.85–3.15 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7,10$, 3H).

Соединения **203A** и **203B** получали путём оптического разрешения вышеуказанной рацемической смеси методом хиральной препаративной ЖХВР с нормальной фазой (Chiralpak AD), используя CH_3CN в качестве мобильной фазы. Получали 54, 77 г соединения **203B** (первый элюент, $R_t = 5,861$ мин) и 53,71 г соединения **203A** (второй элюент, $R_t = 8,719$ мин) в виде отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком $> 99\%$. Абсолютную стереохимию соединения **203B** (3R, 4S) определяли методом рентгеноструктурного анализа монокристалла соединения **203**.

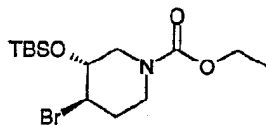
Получение соединения **203C** (хирального).

**203C**

К раствору соединения **203A** (53,7 г, 0,213 мол) в 250 мл ДМФ добавляли имидазол (21,8 г, 0,32 мол), затем трет.бутилдиметилсилилхлорид (38,5 г, 0,258 мол) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли простой эфир (1 л), затем воду (1л) при 0°C . Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали простым эфиром (1 л x 2) и соединённые органические слои промывали 10% LiCl (750 мл x 3), высушивали над безводным MgSO_4 .

После фильтрации и концентрирования в вакууме получали сырое соединение **203C** в виде масла, которое применяли без дальнейшей очистки.

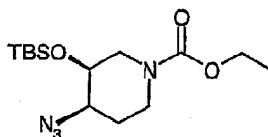
Получение соединения **203D** (хирального).



203D

Соединение **203D** получали из соединения **203B** как соединение **203C**.

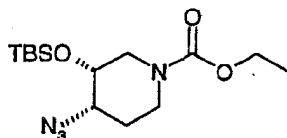
Получение соединения **203E** (хирального).



203E

К раствору соединения **203C** (0,213 мол) в 300 мл ДМСО добавляли NaN₃ (15,3 г, 0,234 мол) и нагревали смесь при 85°C в течение 12 ч. Добавляли снова NaN₃ (15,0 г, 0,230 мол) и реакционную смесь нагревали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли ледяную воду и экстрагировали простым эфиром (1 л x 3). Соединённые органические слои один раз промывали рассолом (1 л) и высушивали над безводным MgSO₄. После фильтрации и концентрирования в вакууме получали 69,5 г сырого соединения **203E** в виде масла, которое применяли сразу же без дальнейшей очистки.

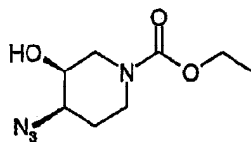
Получение соединения **203F** (хирального).



203F

Соединение **203F** получали как соединение **203E** из соединения **203D**.

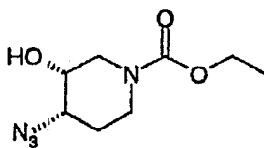
Получение соединения **203G** (хирального).



203G

К смеси соединения **203E** (0,213 мол), полученного как описано выше, и ТВАFхН₂O (67 г, 0,255 мол) в 200 мл ТГФ перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Добавляли простой эфир (1 л) и смесь промывали водой (1 л). Водную фазу обрабатывали простым эфиром (1 л х 2). Соединённые органические слои промывали один раз водой и высушивали над безводным MgSO₄. После фильтрации в вакууме и флэш-хроматографии (CH₂Cl₂ – EtOAc 4:1) на силикагеле получали 29,8 г соединения **203G** в виде масла. После второй флэш-хроматографии (гексан–EtOAc 6,5:3,5) на силикагеле получали 20 г (44%) соединения **203G** в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 4.15 (q, J = 7.10, 2H), 3.86 (bs, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 3.20, J = 13.62, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.79 (bs, 1H), 1.28 (t, J = 7.10, 3H).

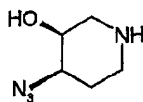
Получение соединения **203H** (хирального).



203H

Соединение **203H** получали из соединения **203F** как соединение **203G**.

Получение соединения **203I** (хирального).

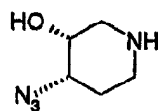


203I

Соединение **203I** получали из соединения **203G** как соединение **146I**. Соединение **203I** является твёрдым продуктом с энантиомерным избытком $\geq 99\%$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3.80 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

Получение соединения **203IJ** (хирального).



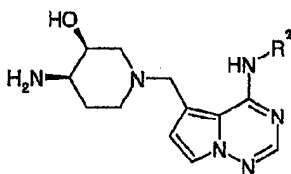
203J

Соединение **203J** получали из соединения **203H** как соединение **146I**. Соединение **203J** является твёрдым продуктом с энантиомерным избытком $\geq 99\%$.

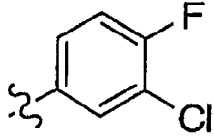
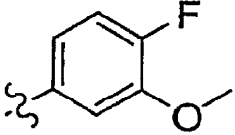
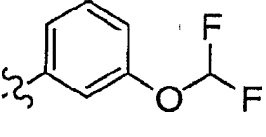
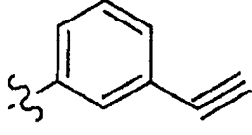
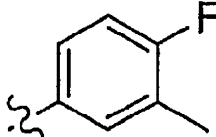
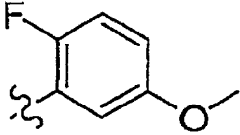
Соединение **203** получали из соединения **1B**, м-метиланилина и соединения **203I** как соединение **146**. ЖХВР $t_{уд} = 1,278$ мин. (колодка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 353$.

Примеры 204 – 211.

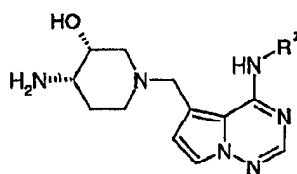
Соединения **204–211** (примечание (b) для ЖХВР) были получены также из соединения **1B**, соответствующих анилинов и соединения **203I** способом, использованным для получения соединения **146**.



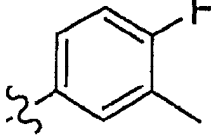
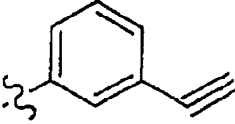
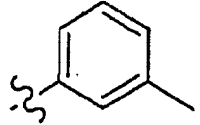
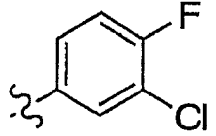
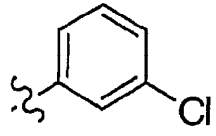
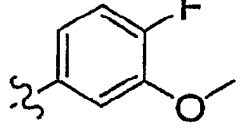
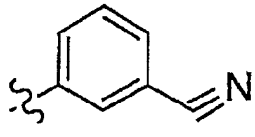
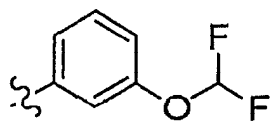
Пример №	R^2	Название соединения	$[M + H]$	Время удерживания (мин)
204		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол	373	1,356
205		3-[(5-{[(3S,4R)-4-амино-3-гидрокси-пиперидин-1-ил]-метил}пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-4-ил)-амино]бензонитрил	364	0,948

Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
206		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)-амино]пиррол [2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	391	1,394
207		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метоксифенил)-амино]пиррол- [2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	387	1,092
208		(3S,4R)-4-амино-1-[(4-{[3-(дифторметокси)фенил]-амино} пиррол [2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил)-метил]пиперидин-3-ол	405	1,312
209		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(4-[(3-этинилфенил)амино]-пиррол- [2,1-f]- [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	363	1,224
210		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метилфенил)-амино]пиррол [2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	371	1,346
211		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(2-фтор-5-метоксифенил)-амино]пиррол [2,1-f]-[1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-ол	387	1,182

Примеры 212 – 219.

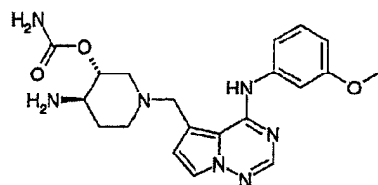


Соединения **212–219** (примечание (b) для ЖХВР) были получены из соединения **1В**, соответствующих анилинов и соединения **203J** способом, использованным для получения соединения **146**.

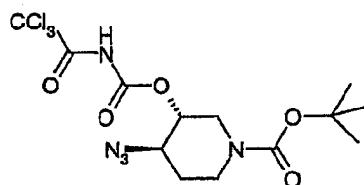
Пример №	R ²	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
212		(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метилфенил)-амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	371	1,298
213		(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]-пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	363	1,218
214		(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]-пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	353	1,253
215		(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)-амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	391	1,354
216		(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол	373	1,304
217		(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метоксифенил)-амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	387	1,086
218		3-[(5-{[(3R,4S)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-метил}пиррол[2,1-f]-[1,2,4]-триазин-4-ил)-амино]бензонитрил	364	0,932
219		(3R,4S)-4-амино-1-[(4-{[3-(дифторметокси)фенил]-амино}пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-ол	405	1,318

Пример 220.

(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ила карбамат

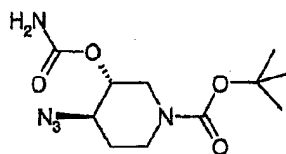


Получение соединения **220A** (хирального):

**220A**

К раствору соединения **146A** (121 мг, 0,5 ммол) в 1 мл сухого CH_2Cl_2 , охлаждённому при 0°C , добавляли трихлорацетилизотиоцианат (0,075 мл, 0,6 ммол). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,0 ч. Добавляли MeOH и концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением сырого соединения **220A** в виде пены. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8.35 (bs, 1H), 4.67 (bs, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

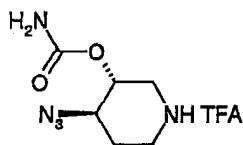
Получение соединения **220B** (хирального).

**220B**

К раствору соединению **220A** (0,5 ммол) в 3 мл сухого MeOH добавляли раствор 20% водного раствора K_2CO_3 (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2,0 ч. Добавляли воду (15 мл) и удаляли MeOH в ротаторном испарителе. Смесь экстрагировали EtOAc (2x) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме получали сырое соединение **220B** в виде масла. ^1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) 4.70 (bs, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

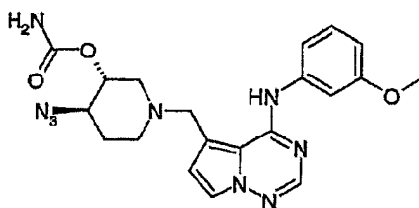
Получение соединения **220C** (хирального).



220C

Смесь соединения **220B** (0,5 ммол) в 5 мл сухого CH₂Cl₂ и 5 мл ТФК перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме, несколько раз выпаривали в виде азеотропа с CH₂Cl₂–MeOH и высушивали в условиях высокого вакуума с получением сырого соединения **220C** в виде масла.

Получение соединения **220D** (хирального).



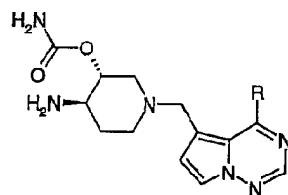
203D

Соединение **220D** получали из соединения **220C** аналогично получению соединения **146E**. ЖХВР $t_{уд}$ = 1,793 мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS M^+ = 438.

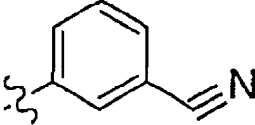
Соединение **220** получали из соединения **220D** аналогично получению соединения **146**. ЖХВР $t_{уд}$ = 1,310 мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS M^+ = 412.

Примеры 221 – 227.

Соединения 221–227 (примечание (b) для ЖХВР) получали из соединения 1В, соответствующих анилинов и соединения 220С способом, аналогичным для получения соединения 146.

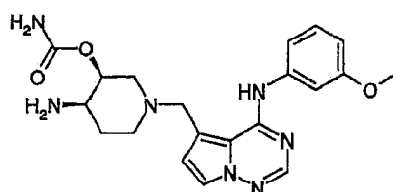


Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
221		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(5-циан-2-фторфенил)-амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	425	1,545
222		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]-пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	406	1,562
223		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метилфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-илкарбамат	396	1,381
224		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метоксифенил)-амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	430	1,236
225		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-илкарбамат	416	1,782
226		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	434	1,849

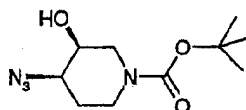
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
227		(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-цианфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил} метил)пиперидин-3-илкарбамат	407	1,486

Пример 229.

(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил} метил)пиперидин-3-илкарбамат

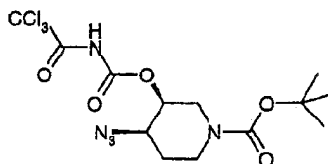
**229**

229A. Получение соединения 229A (хирального):

**229A**

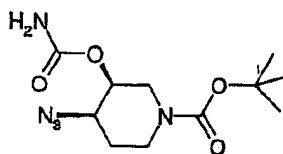
Соединение **229A** получали из соединения **203I** аналогично получению соединения **135E** (стадия 2).

229B. Получение соединения 229B (хирального):

**229B**

Соединение **229В** получали из соединения **229А** аналогично получению соединения **220А**.

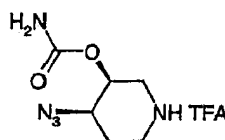
229С. Получение соединения **229С** (хирального):



229С

Соединение **229С** получали из соединения **229В** аналогично получению соединения **229В**.

229D. Получение соединения **229D** (хирального):

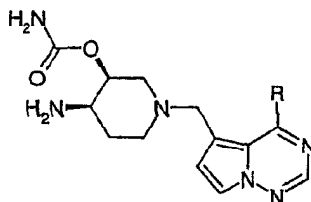


229D

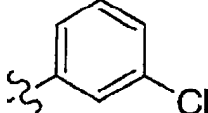
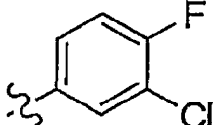
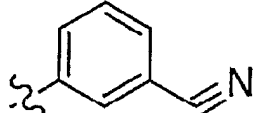
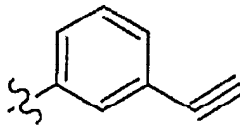
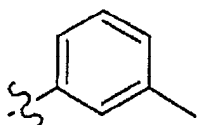
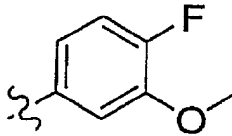
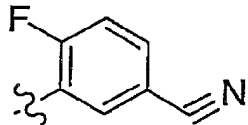
Соединение **229D** получали из соединения **229С** аналогично получению соединения **220С**.

Соединение **229** получали из соединения **229D** аналогично получению соединения **146**. ЖХВР $t_{уд} = 1,229$ мин. (колонка Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ = 412$.

Примеры 230 – 236.

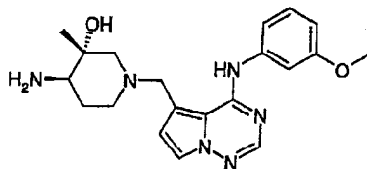


Соединения **230–236** (примечание (b) для ЖХВР) получали из соединения **1В**, соответствующих анилинов и соединения **229D** аналогично получению соединения **146**.

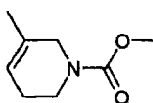
Пример №	R	Название соединения	[M + H]	Время удерживания (мин)
230		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	416	1,506
231		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-пиррол-[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	434	1,573
232		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-цианфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}метил) пиперидин-3-илкарбамат	407	1,211
233		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил}-метил)пиперидин-3-илкарбамат	406	1,396
234		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метилфенил)амино]пиррол-[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-илкарбамат	396	1,273
235		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метоксифенил)-амино]пиррол [2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	430	1,173
236		(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(5-циан-2-фторфенил)амино]-пиррол-[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-пиперидин-3-илкарбамат	425	1,230

Пример 237.

(3R,4R)-4-амино-1-(4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)-3-метилпиперидин-3-ол
(Хиральный, энантиомер А)

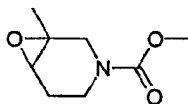
**237**

Получение соединения **237A** (рацемата):

**237A**

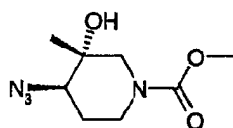
К раствору N-бензилтетрагидропиридина (100 ммол) в 150 мл бензола добавляли твёрдый NaHCO_3 (4,2 г, 49 ммол), затем при помощи шприца по каплям при комнатной температуре добавляли метилформиат (9,3 мл, 120 ммол). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры удаляли выпариванием при пониженном давлении летучие и остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (20 мл x 2), 0,5 М HCl (20 мл) и рассолом (20 мл) и высушивали над безводным MgSO_4 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем удаляли бензил- хлорид в условиях высокого вакуума (т. кип. 42–50°C/2 мм Hg, температура бани 75–80°C), получая соединение **237A** в виде вязкого сиропа. После флэш-хроматографии (гексан–EtOAc от 9,5:0,5 до 9:1) на силикагеле получали 11,77 г (выход 76%) соединения **237A** в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 5.52 (bs, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

Получение соединения **237B** (рацемата):

**237B**

Смесь соединения **237A** (775 мг, 5,0 ммол) и м-СРВА (1,21 г, 7,0 ммол, 77% макс.) в (10 мл), сухого CH_2Cl_2 перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок удаляли путём фильтрования, фильтрат промывали 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насыщенным NaHCO_3 и рассолом и высушивали над безводным MgSO_4 . После концентрации в вакууме получали сырое соединение **237B** в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 3.65–3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.35 (s, 3H).

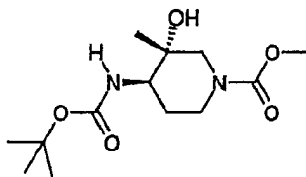
Получение соединения **237C** (рацемата):



237C

К раствору соединения **237B** (5,0 ммол) в 10 мл ДМФ добавляли NaN_3 (810 мг, 12,4 ммол) в 10 мл смеси 2:1 ацетон– H_2O и нагревали смесь при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc и промывали смесь водой, 10% водным раствором LiCl и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме получали 1,09 г соединения **237C** в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 3.70 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.20 (bs, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

Получение соединения **237D** (рацемата):

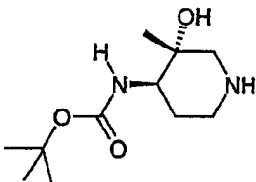


237D

Смесь соединения **237C** (428 мг, 2,0 ммол) и 150 мг $\text{Pd}(\text{OH})_2$ в 10 мл MeOH перемешивали в атмосфере водорода (из баллона) в течение 4,0 ч. Катализатор удаляли путём фильтрования, фильтрат концентрировали в вакууме и получали сырой остаток. Остаток обрабатывали 5 мл сухого CH_2Cl_2 и добавляли Woc_2O (460 мг, 2,10 ммол) и триэтиламин (0,334 мл, 2,40 ммол). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 10% лимонной кислотой, насыщенным NaHCO_3 и высушивали (Na_2SO_4). После концентрации в вакууме

с последующей флэш-хроматографией (гексан–EtOAc от 7:3 до 1:1) на силикагеле получали 330 мг соединения **237D** в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 4.78 (m, 1H), 3.90–4.40 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.70–3.00 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (m, 1H), 1.10 (s, 3H).

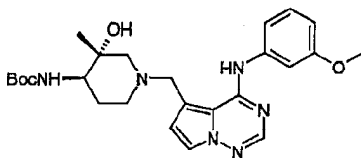
Получение соединения **237E** (рацемата):



237E

Соединение **237E** получали из соединения **237D** как соединение **146I**.

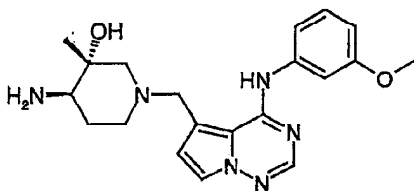
Получение соединения **237F** (рацемата):



237F

Соединение **237F** получали из соединения **237E** как соединение **1D**.

Получение соединения **237G** (рацемата):



237G

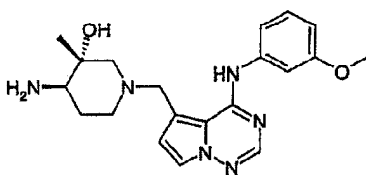
Соединение **237G** получали из соединения **237F** как соединение **1E**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1.262$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 383$.

Соединение **237** получали из соединения **237G** путём разделения методом хиральной препаративной ЖХВР (Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм, 10 мкм элюирование EtOH/

MeOH/DEA 50:50:0,1) в виде первого пика ($R_t = 5,390$ мин) с энантиомерным пиком $\geq 99\%$. ЖХВР $t_{уд} = 1,51$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 383$.

Пример 238.

(3S,4R)–4–амино–1–({4–[(3–метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин–5–ил} метил)–3–метилпиперидин–3–ол
(Хиральный, энантиомер В)

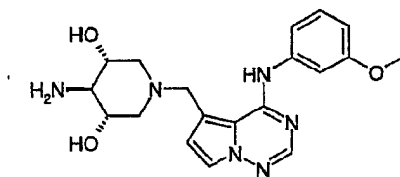


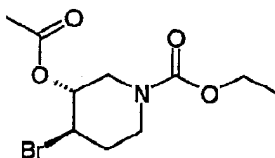
238

Соединение **238** получали из соединения **237G** путём разделения методом хиральной препаративной ЖХВР (Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм, 10 мкм, EtOH/ MeOH/DEA 50:50:0,1) в виде второго пика ($R_t = 8,523$ мин) с энантиомерным пиком (ee) $\geq 99\%$. ЖХВР $t_{уд} = 1,51$ мин. (колонок Chromolith Speed ROD 4,6 x 50 мм, 10–90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 383$.

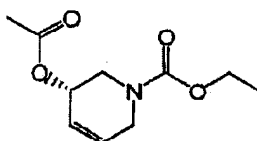
Пример 239.

(3R,4r,5S)–4–амино–1–({4–[(3–метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f] [1,2,4]триазин–5–ил} метил)пиперидин– 3,5–ол

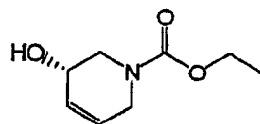


239A. Получение (±)-этил 3-ацетокси-4-бромпиридин-1-карбоксилата**239A**

Смесь соединения **203A/B** (рацемическая смесь) (107 г, 371 ммол) и уксусного ангидрида (101 мл) в 165 мл сухого пиридина перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и подщелачивали K_2CO_3 . Смесь экстрагировали хлороформом (250 мл x 3), соединённые экстракты промывали водой и сушили над безводным $MgSO_4$. После концентрации в вакууме получали сырое соединение **239A** в виде масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4.90 (bs, 1H), 4.13 (q, $J = 7.08$, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.80$, 3H).

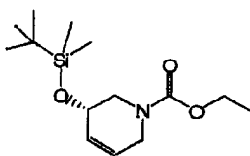
239B. Получение (±)-этил-5-ацетокси-5,6-гидропиридин-1(2H)-карбоксилата**239B**

Смесь соединения **239A** (371 ммол) и DBU (92 г, 604 ммол) нагревали до 90–110°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли толуолом и перемешивали ещё 30 мин. Осадок удаляли путём фильтрования и промывали толуолом. Соединённые фильтраты промывали 1,0 N HCl, водой и сушили над безводным $MgSO_4$. После концентрации в вакууме получали 67,56 г (выход 85,4%) соединения **239B** в виде масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 6.00 (bs, 1H), 5.90 (bs, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.20 (q, $J = 7.08$, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.08$, 3H).

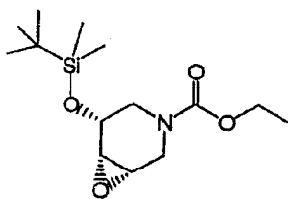
239C. Получение (±)-этил-5-гидрокси-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата**239C**

К раствору соединения **239B** (10,5 г, 49,2 ммол) в 30 мл EtOH добавляли раствор 0,2 N NaOH в EtOH (65 мл) и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 мин. После нагревания до комнатной температуры смесь нейтрализовали ледяной уксусной кислотой. После

концентрации в вакууме получали 8,5 г соединения **239C** в виде масла.
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 5.90 (m, 1H), 5.82 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 4.18 (q, J = 7.08, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.08, 3H).

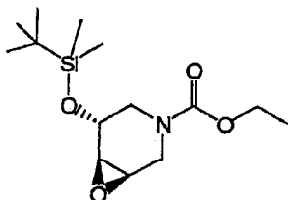
239D. Получение (±)-этил-5-(трет.бутилдиметилсилилокси)-5,6-дигидро- пиридин-1(2H)-карбоксилата.**239D**

К раствору соединения **239C** (16 г, 93,5 ммол) в 150 мл сухого CH₂Cl₂ и при 0°C добавляли имидазол (9,5 г, 140,0 ммол), и трет.бутилдиметилсилилхлорид (15,5 г, 102,8 ммол) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром (500 мл) и водой (1 л) при 0°C. Органическую фазу отделяли и промывали 10% LiCl (150 мл x 3), высушивали над безводным MgSO₄. После концентрации в вакууме и последующей флэш-хроматографии (гексан–EtOAc от 15:1 до 10:1) получали 25,2 г (выход 94,4%) соединения **239D** в виде масла.

239E. Получение (±)-этил-5-гидрокси-7-окса-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата**239E**

К раствору соединения **239D** (25,2 г, 88,3 ммол) в 250 мл сухого CH_2Cl_2 при 0°C добавляли небольшими порциями твёрдый м-СРВА (39,6 г, 176,6 ммол, 77% макс), в то время как внутреннюю температуру поддерживали ниже 0°C во время добавления. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 4,0 ч. Небольшими порциями добавляли более твёрдый м-СРВА (39,6 г, 176,6 ммол, 77% макс) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадок удаляли путём фильтрования, фильтрат промывали 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 мл x 3), насыщенным NaHCO_3 (500 мл x 3) и рассолом (250 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После очистки методом флэш-хроматографии (гексан–EtOAc от 9,5:0,5 до 9:1) на силикагеле получали 4,33 г соединения **239E** (нижний Rf) в виде масла.

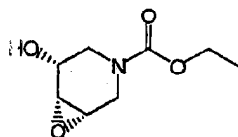
239F. Получение (±)-этил-5-(трет.бутилдиметилсилилокси)-7-окса-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата



239F

Соединение **239F** получали в виде масла из соединения **239D** по той же реакции, что и соединение **239C**.

239G. Получение (±)-этил-5-гидрокси-7-окса-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата

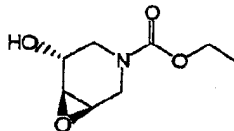


239G

К раствору соединения **239E** (4,33 г, 14,4 ммол) в 10 мл сухого ТГФ добавляли раствор TBAF (17,2 мл, 17,2 ммол) в ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали реакцию смесь EtOAc (100 мл x 3). Соединённые органические слои промывали рассолом и высушивали над Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме с последующей хроматографией (гексан–EtOAc от 1:1 до 1:2) на силикагеле получали 2,01 г (выход 74,5%) соединения **239G** в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4.13 (q, $J = 7.08$, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (d,

$J = 10.15$, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 10.15$, $J = 7.63$, 1H), 2.40 и 2.25 (част. 1H), 1.27 (t, $J = 7.08$, 3H).

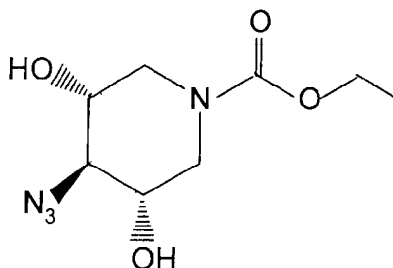
239H. Получение ($\pm$)-этил-5-гидрокси-7-окса-3-аза-бицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата



239H

К раствору соединения **239F** (13,6 г, 45,1 ммол) в 10 мл сухого ТГФ добавляли раствор TBAF (67,6 мл, 67,6 ммол) в ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали реакционную смесь EtOAc (250 мл x 3). Соединённые органические слои промывали рассолом и высушивали над Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме с последующей хроматографией (гексан – EtOAc от 1:1 до 1:2) на силикагеле получали 6,03 г (выход 75%) соединения **239H** в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 4.15 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.08$, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.10 и 2.55 (част., 1H), 1.27 (t, $J = 7.08$, 3H).

239I. Получение ($\pm$)-этил-4-азидо-3,5-дигидроксиперидин-1-карбоксилата.

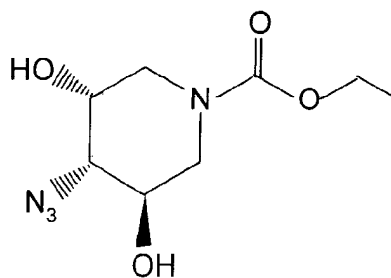


239 I

К раствору соединения **239 G** (2,0 г, 10,7 ммол) в 2 - метоксиэтаноле (40 мл) добавляли NaN_3 (3,5 г, 53,4 ммол) и NH_4Cl (2,3 г, 42,72 ммол). Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток обрабатывали EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл x 2) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме с последующей флэш-хроматографией (гексан - EtOAc от 1:1 до 1:2) на силикагеле получали 0,64 г соединения **239 I** (более высокий Rf) в виде кристаллического

продукта. Стереохимию подтверждали методом рентгеноструктурного анализа монокристалла.

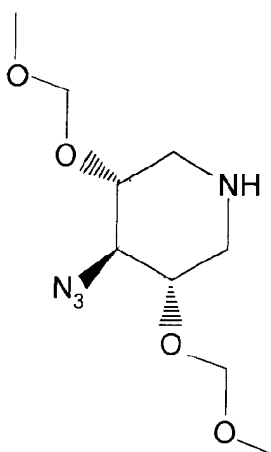
239J. Получение (+) - этил - 4 - азидо - 3,5 - ди - гидроксипиперидин - 1 - карбоксилата



239 J

Соединение **239 J** получали в виде кристаллического продукта из соединения **239 H** аналогично получению соединения **239 I**.

239 K. Получение (мезо) - 4 - азидо - 3,5 - бис - (метоксиметокси) пиперидина



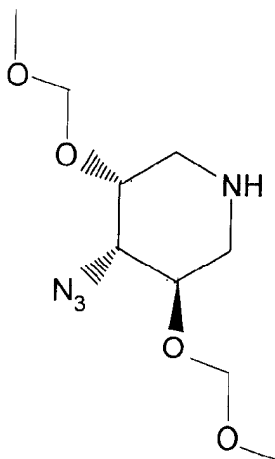
239 K

К раствору соединения **239 I** (640 мг, 2,78 ммол) в сухом CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли изо - Pr_2NEt (5,9 мл, 33,4 ммол), затем MOMCl (1,69 мл, 22,2 ммол). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры разбавляли CH_2Cl_2 , промывали 10% лимонной кислотой, насыщенным NaHCO_3 и рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме получали сырой промежуточный продукт в виде масла, который применяли без дальнейшей очистки на следующей стадии.

Смесь полученного промежуточного продукта и KOH (1,84 г, 85%) в 8 мл EtOH и 4 мл воды нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток

разбавляли водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (2х). Соединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 . После концентрации в вакууме получали 662 мг соединения **239 К** в виде масла. Этот продукт применяли на следующей стадии без очистки. ^1H - ЯМР (400 MHz, CDCl_3): 4,73 (q, $J = 6,82$ Hz, 4H), 3,41 (s, 6H), 3,20 - 3,40 (m 5H), 2,46 (m, 2H).

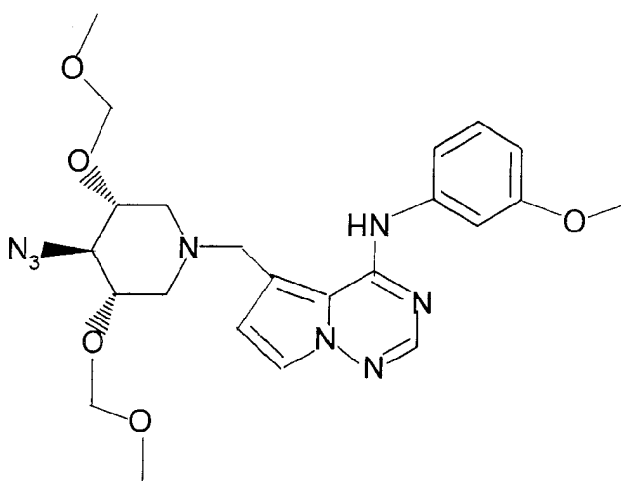
239 L. Получение ($\pm$) - (3R, 5R) - rel - 4- азидо - 3,5 - бис(метоксиметокси) -пиперидина



239 L

Соединение **239 L** получали из соединения **239 J** в виде кристаллического продукта как соединение **239 К**. ^1H - ЯМР (400 MHz, CDCl_3): 4,73 (q, $J = 6,82$ Hz, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,53 (m, 1H).

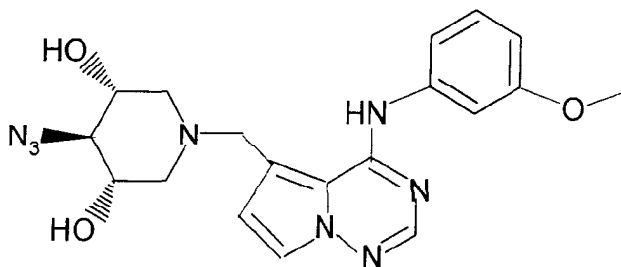
239 M. Получение ($\pm$) - (3R, 4R, 5R) -rel-4-азидо-1-((4-(3 - метоксифениламино)пиррол [1,2 - f] - [1,2,4]триазин - 5 - ил)метил) - 3,5 - бис - (метоксиметокси) пиперидина



239 M

Соединение **239M** получали в виде пены из соединения **239 K** по той же реакции, что и соединение **146 E**. Для соединения **239 M** ЖХВР $t_{уд} = 2,582$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 502^+$.

239N. Получение (3S, 4r, 5R) - rel - 4 - азидо - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино)- пиррол [1,2 - f] - [1,2,4] триазин-5-ил)метил) пиперидин - 3,5 - диола



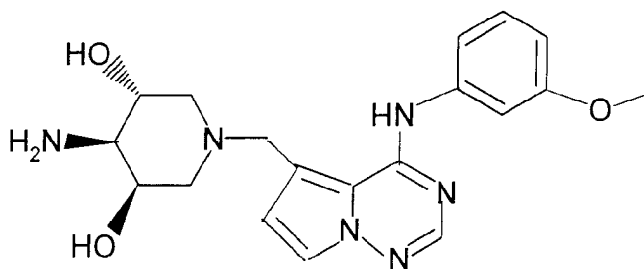
239 N

Смесь соединения **239 M** (0,65 ммол) и 6N HCl (2 мл) в 3 мл ТГФ нагревали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подщелачивали NaOH, экстрагировали EtOAc и высушивали над безводным Na₂SO₄. После концентрации в вакууме получали 260 мг соединения **239 N** в виде твердого продукта. Для соединения **239 N** ЖХВР $t_{уд} = 2,063$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 411^+$.

Смесь соединения **239 N** (260 мг, 0,633 ммол) и Ph₃P (322 мг, 1,27 ммол) в ТГФ (3 мл) и воде (0,3 мл) нагревали при 70 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой, подкисляли 2N HCl и промывали EtOAc (2x). Соединенные органические слои промывали один раз водой и высушивали над безводным Na₂SO₄. После концентрации и растирания с простым эфиром получали 180 мг соединения **239** в виде твердого продукта. Для соединения **239** ЖХВР $t_{уд} = 1,211$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 385^+$.

ПРИМЕР 240

(3R/S, 5R/S) - 4 - амино - 1 - ({ 4 - [(3 - метоксифенил)амино]пиррол[1,2 - f] [1,2,4]-
 триазин - 5 - ил}метил) пиперидн - 3,5 - диол

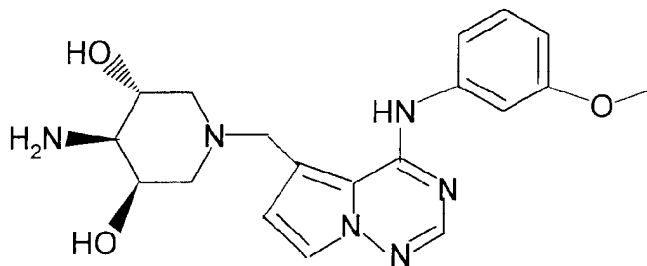


Соединение **240** получали из соединения **239 L** как соединение **239**.

Соединение **240** является твердым продуктом, ЖХВР $t_{уд} = 1,045$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 384^+$.

ПРИМЕР 241A

(3S, 5S) - 4 - амино - 1 - ({ 4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол[1,2 - f] [1,2,4] -триазин - 5
 - ил}метил)пиперидин - 3,5 - диол
 (Энантиомер А, хиральное соединение)

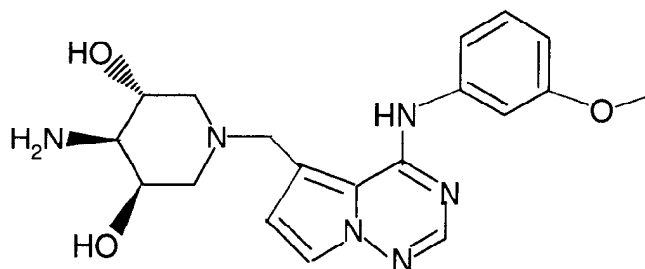


Соединение **241 A** (энантиомер А) получали из соединения **240** методом разделения хиральной препаративной ЖХВР (используя Chiralpak AD, элюирование EtOH/DEA 100 : 0,1) в виде первого пика ($R_t = 5,827$ мин) с энантиомерным избытком $\geq 99\%$.

Соединение **241 A** является твердым продуктом, ЖХВР $t_{уд} = 1,044$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 254 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 384^+$.

ПРИМЕР 241 В

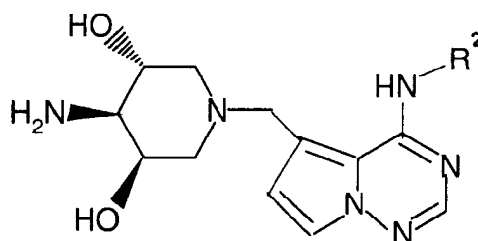
(3R, 5R) - 4 - амино - 1 - ({4 - [(3 - метоксифенил)амино]пиррол[1,2 - f] [1,2,4] - триазин - 5 - ил}метил) пиперидн - 3,5 - диол
(Энантиомер В, хиральное соединение)



Соединение **241 В** получали из соединения **240** методом разделения хиральной препаративной ЖХВР (используя Chiralpak AD, элюирование EtOH/DEA 100 : 0,1) в виде второго пика ($R_t = 8,430$ мин) с энантиомерным избытком $\geq 96\%$.

ПРИМЕРЫ 242 - 246

Соединения **242 - 246** (примечание (b) для ЖХВР) получали из соединения **239 L** как соединение **239**.



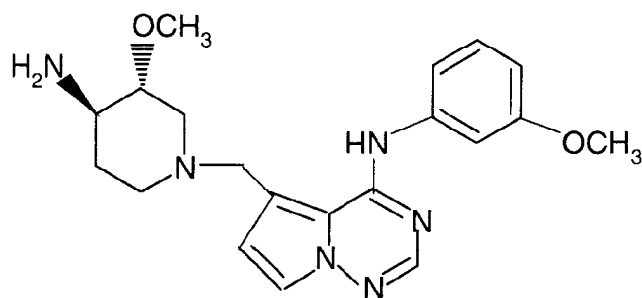
Пример	R ²	Название соединения	[M + H]	ЖХВР время удержания (мин)
242		(3S, 5S)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метоксифенил)амино]-пиррол{2,1-f}[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)-пиперидин-3,5-диол	403	0,958 (4,565 ^a)
243		(3R, 5R)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метоксифенил)амино]-пиррол{2,1-f}[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)-пиперидин-3,5-диол	403	0,958 (5,395 ^a)
244		Рac-(3R, 5R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]-пиррол{2,1-f}[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)-пиперидин-3,5-диол	379	1,122

Пример	R ²	Название соединения	[M + H]	ЖХВР время удержания (мин)
245		(3R, 5R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]-пиррол{2,1-f}-[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)-пиперидин-3,5-диол	379	1,122 (8,496 ^a)
246		(3S, 5S)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]-пиррол{2,1-f}-[1,2,4]-триазин-5-ил}-метил)-пиперидин-3,5-диол	379	1,122 (12,704 ^a)

^a Условия хиральной ЖХВР с нормальной фазой: Chiralpak AD, изократический режим, элюент EtOH-DEA: 100/0,1.

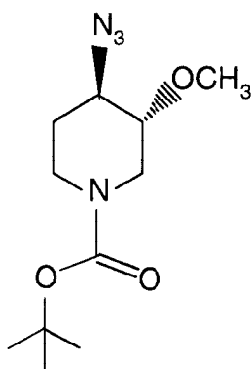
ПРИМЕР 247

Рац - 5 - {[[(3R, 4R) - 4 - амино - 3 - метоксипиперидин - 1 - ил]метил} - N - (3 - метоксифенил) пиррол[2,1 - f] [1, 2, 4]триазин - 4- амин



247

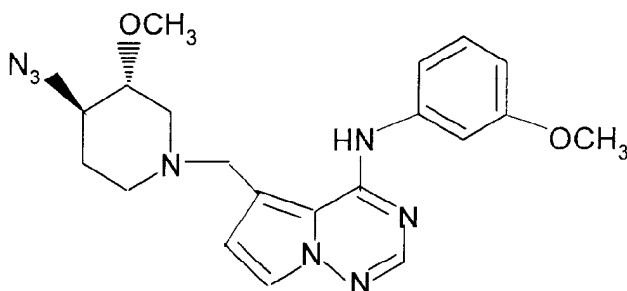
247 А. Получение (3R, 4R) - rel - трет.бутил - 4 - азидо - 3 - метоксипиперидин - 1 - карбоксилата



К перемешиваемой смеси соединения **146 А** (320 мг, 1,32 ммол) и йодметана (0,25 мл, 3,96 ммол) в 4 мл сухого ТГФ при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 95% NaN (40,0 мг, 1,58 ммол). Эту смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 15 ч и затем обрывали реакцию путем добавления 30 мл воды. Водный раствор экстрагировали EtOAc (2 x 40 мл). Соединенные экстракты в EtOAc промывали рассолом (30 мл), высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 310 мг (выход 92%) соединения **247 А**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,86$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $\text{M}^+ + \text{Na} = 279$.

247 В. Получение 5-(((3R, 4R) - rel - 4 - азидо - 3 - метоксипиперидин - 1 - ил) -метил}- N - (3 -метоксифенил) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 4- амина

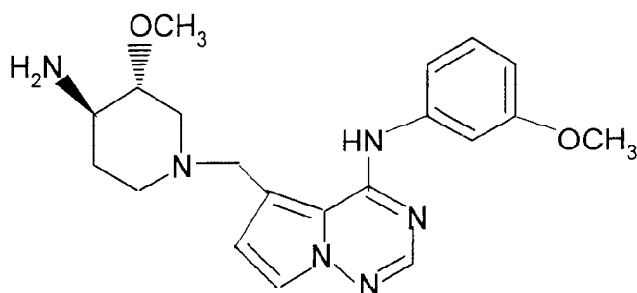


К перемешиваемому раствору соединения **247А** (310 мг, 1,21 ммол) в 2 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре добавляли ТФК (2,00 мл, 26,0 ммол). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали в вакууме с получением 390 мг (3R, 4R) - rel - 4 -азидо - 3 - метоксипиперидина в виде трифторацетата. Соединение **247 В** получали из этого трифторацетата (52,0 мг, 0,19 ммол) способом, описанным для соединения **146 Е**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1,97$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 409$.

247 С. Получение 5 - (((3R, 4R) - 4 - амино - 3 - метоксипиперидин - 1 - ил) метил}- N - (3 -метоксифенил) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 4- амина (рацемата)

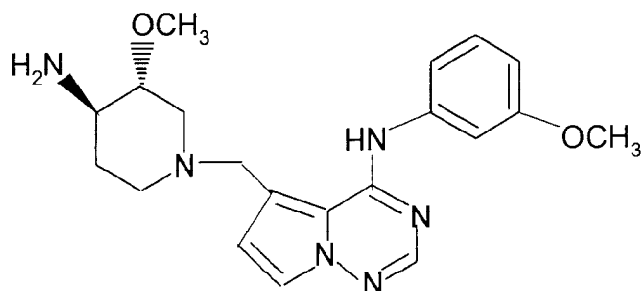
Соединение **247 С** (рацемат) получали из соединения **247 В** способом, описанным для соединения **146**. Соединение **247 С** очищали пропусканием через картридж SCX x 1 г, элюируя MeOH (16 мл), затем 2 М NH_3 в MeOH (16 мл). Элюент концентрировали в вакууме и затем очищали при помощи препаративной ЖХВР с получением 26 мг соединения **247 С** (выход 42%) в виде твердого продукта. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1,51$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90% водный метанол, содержащий 0,1% ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 383$.

247 D. Получение 5 - (((3R, 4R) - 4 - амино - 3 - метоксипиперидин - 1 - ил)метил} - N - (3 - метоксифенил) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 4- амина (энантиомера А)



Соединение **247 D** получали из соединения **247 C** путем разделения методом хиральной препаративной ЖХВР (Chiralpak AD, 10 микрон, 2 x 5 см, 220 нм, 20 мл/мин, EtOH/MeOH/DEA 50/50/0,1). Соединение **247 D** представляет собой твердый продукт с энантиомерным избытком (ee) > 99%, ЖХВР $t_{уд}$ = 6,5 мин. (Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм, 10 микрон; EtOH/MeOH/DEA 50/50/0,1, 0,8 мл/мин, 220 нм).

247 E. Получение 5 - (((3S, 4S) - 4 - амино - 3 - метоксипиперидин - 1 - ил) метил} - N - (3 - метоксифенил) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 4- амина (энантиомера В)

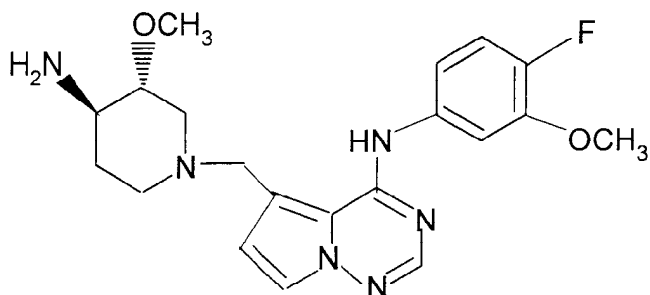


247 E

Соединение **247 E** получали из соединения **247 C** путем разделения методом хиральной препаративной ЖХВР (Chiralpak AD, 10 микрон, 2 x 5 см, 220 нм, 20 мл/мин, EtOH/MeOH/DEA 50/50/0,1). Соединение **247 E** является твердым, имеет энантиомерный избыток > 99%, ЖХВР $t_{уд}$ = 8,9 мин. (колонка Chiralpak AD, 250 x 4,6 мм, 10 микрон; EtOH/MeOH/DEA 50/50/0,1, 0,8 мл/мин, 220 нм).

ПРИМЕР 248

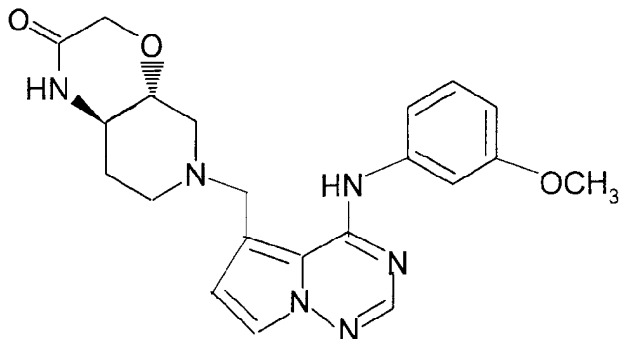
Рац - 5 - {[3R, 4R) - 4 - амино - 3 - метоксипиперидин - 1 - ил] метил} - N - (4 - фтор - 3 - метоксифенил) пиррол [2,1 - f] [1, 2, 4] триазин - 4 - амин



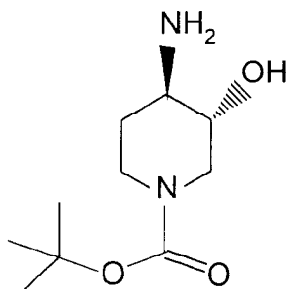
Соединение **248** получали из соединения **247 А** как соединение **247**, ЖХВР $t_{уд} = 1,18$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 401$.

ПРИМЕР 249

(4aR, 8aR) - rel - 6 - ((4 - (3 - метоксифениламино)пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) - гексагидро - 1H - пиридо[3, 4 - b] [1, 4] оксазин - 2(3H) - он

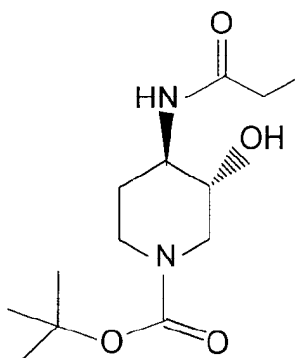


249 А. Получение (3R, 4R)-rel-трет.бутил-4-амино-3-гидроксипиперидин-1- карбоксилата



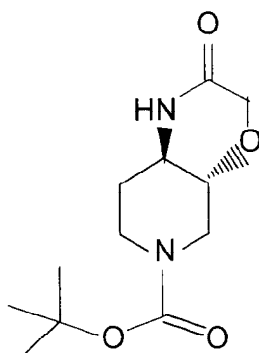
К перемешиваемому раствору соединения **15 А** (540 мг, 2,23 ммол) в 10 мл MeOH в атмосфере азота добавляли 20 % Pd(OH)₂/C (108 мг). Реакционную колбу промывали водородом несколько раз и перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч.
 Катализатор удаляли путем фильтрации через поликарбонатную пленку толщиной 4 мкм, промывали MeOH (6 x 30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 453 мг (выход 94%) соединения **249 А**. ЖХВР $t_{уд} = 0,73$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90 % метанол, содержащий 0,2 % фосфорной кислоты, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 217$.

249 В. Получение (3R, 4R)-rel-трет.бутил-4-(2 - хлорацетиамидо) - 3 - гидроксипиперидин - 1 - карбоксилата



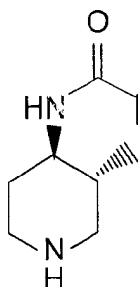
К перемешиваемой смеси соединения **249 А** (428 мг, 1,98 ммол) и NaOAc (325 мг, 3,96 ммол) в 2,5 мл ацетона и 0,8 мл воды в атмосфере азота при 0 °С по каплям добавляли хлорацетилхлорид (0,17 мл, 2,08 ммол) в течение 5 мин. Эту смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 25 мин.
 Смесь разбавляли 160 мл EtOAc и промывали водой (2 x 40 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (1 x 30 мл) и рассолом (1 x 30 мл). Слой EtOAc высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 415 мг (выход 72 %), соединения **249 В**. ЖХВР $t_{уд} = 1,96$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90 % метанол, содержащий 0,2 % фосфорной кислоты, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), MS $M^- = 291$.

249 C. Получение (4aR, 8aR) - rel - трет.бутил - 2 - оксо - гексагидро - 1H - пиридо - [3, 4 - b] [1, 4] оксазин - 6(7H) - карбоксилата



К перемешиваемому раствору **249 B** (410 мг, 14,0 ммол) в 10 мл сухого ТГФ в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 60% NaH (84,0 мг, 2,10 ммол). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин и обрывали реакцию 3 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли 40 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Водный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Соединенные EtOAc экстракты промывали рассолом (1 x 30 мл). Слой EtOAc высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 344 мг (выход 96%) соединения **249 C**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,01$ мин. (Колонка Cromolith SpeedROD 4,6 x 50 мм, 10-90 % метанол, содержащий 0,2 % фосфорной кислоты, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ = 257$.

249D. Получение (4aR, 8aR)-rel-гексагидро-1H- пиридо[3, 4 - b] [1, 4] оксазин - 2(3H) - она



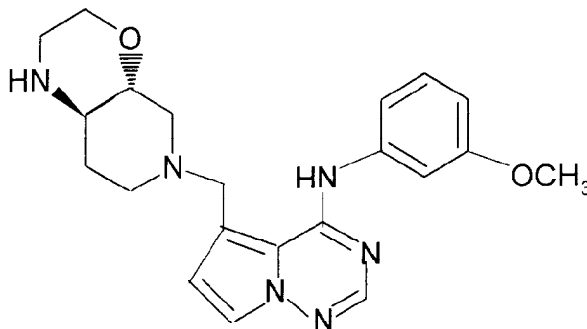
К перемешиваемой смеси соединения **249 C** (70,0 мг, 0,027 ммол) в 1 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре добавляли ТФК (2,00 мл, 25,9 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме с получением сырого соединения **249 D**. Этот продукт смешивали с DMA, получая 2 мл раствора, и применяли на следующей стадии реакции.

Соединение **249** получали из соединения **249 D** как соединение **146**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1,85$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол,

содержащий 0,1 % ТФК, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 409$.

ПРИМЕР 250

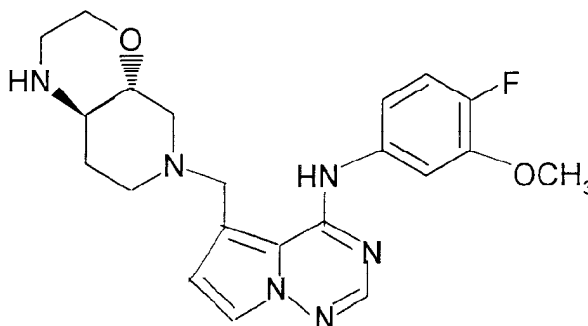
5 - (((4aR, 8aR) - rel - гексагидро - 1H - пиридо - [3, 4 - b] [1, 4 - оксазин - 6(7H) - ил) - метил) - N - (3 - метоксифенил) пиррол [1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 4 - амин



К перемешиваемой смеси соединения **249** (100 мг, 0,24 ммол) в 4 мл сухого ТГФ при комнатной температуре по каплям добавляли 1 М раствор $LiAlH_4$ /простой эфир (0,70 мл, 0,70 ммол). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 мин и обрывали реакцию, добавляли 200 мг целита и 200 мг декагидрата сульфата натрия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Нерастворимый продукт отфильтровывали и промывали MeOH (3 x 15 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной ЖХВР с получением 78 мг (выход 81 %) соединения **250**. ЖХВР $t_{уд} = 1,68$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 395$.

ПРИМЕР 251

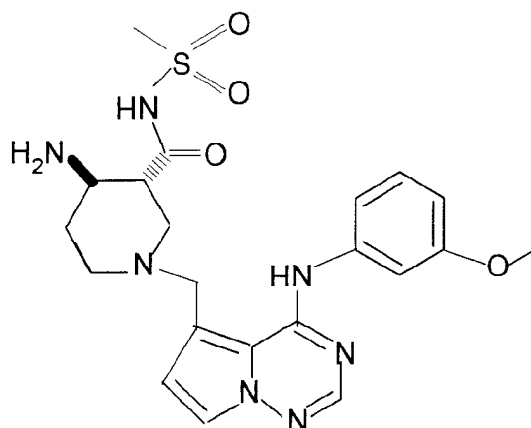
N - (4 - фтор - 3 - метоксифенил) - 5 - (((4aR, 8aR) - rel - гексагидро - 1H - пиридо[3,4 - b] [1, 4 - оксазин - 6(7H) - ил) метил) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] - триазин - 4- амин



Соединение **251** получали из соединения **249 D** как соединение **250**. ЖХВР $t_{уд} = 1,64$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм), LC/MS $M^+ + 1 = 413$.

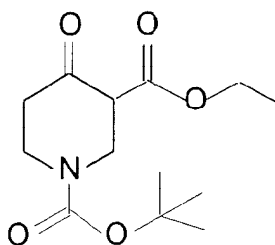
ПРИМЕР 252

(3R, 4R) - 4 - амино - 1 - ({ 4 - (3 - метоксифенил)амино]пиррол[2,1 - f] [1, 2, 4]триазин - 5 - ил } метил) - N - (метилсульфонил) пиперидин - 3 - карбоксамид



252

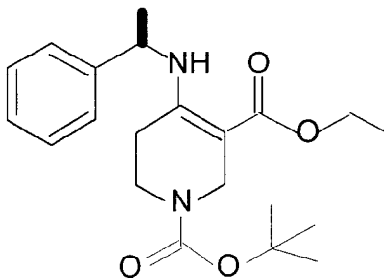
252 A. Получение 1 - трет.бутил - 3 - этил - 4 - оксопиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



252 A

Раствор этил - 4 - оксопиперидин - 3 - карбоксилата (16,2 г, 95 ммол) в $CHCl_3$ (160 мл) обрабатывали раствором $NaHCO_3$ (9,6 г, 114 ммол) в воде (170 мл). Эту двухфазную реакционную смесь обрабатывали раствором Woc_2O (20,7 г, 95 ммол) в $CHCl_3$ (60 мл). Полученный продукт нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и разделяли слои. Водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (2 x 100 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали, получая 22 г (выход 86 %) соединения **252 A** в виде масла.

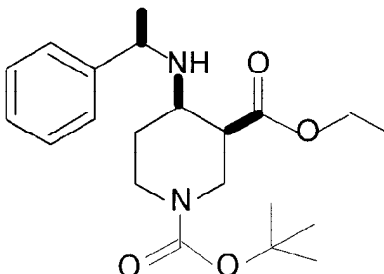
252 В. Получение (R) - 1 - трет.буил - 3 - этил - 4 - (1 - фенилэтиламино) - 5,6 - дигидропиридин - 1,3(2H) - дикарбоксилата



252 В

Раствор соединения **252 А** (22 г, 81 ммол) и толуола (400 мл) обрабатывали (R) - 1 - фенилэтанамином (12,5 мл, 97 ммол) и п-TsOH (1,5 г). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и ловушкой Дина-Старка в течение 23 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным водным NaHCO_3 (2 x 200 мл) и рассолом (2 x 200 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали. Сырой продукт фильтровали через прокладку из двуокиси кремния (100 % CH_2Cl_2) и концентрировали с получением 14,7 г (выход 49 %) соединения **252 В** в виде масла.

252 С. Получение (3S, 4R) - 1 - трет.бутил - 3 - этил - 4 - ((R) - 1 - фенилэтиламино)-пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата

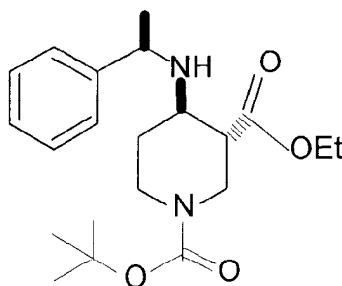


252 С

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, снабженную механической мешалкой и воронкой, загружали соединение **252 В** (14,7 г, 39 ммол) и ацетонитрил (200 мл) и уксусную кислоту (100 мл). Раствор охлаждали до 0 °С и тремя порциями в течение 2 ч добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{ВН}$ (33,3 г, 157 ммол). Смесь после окончания добавления перемешивали при указанной температуре 2 ч. Затем смесь охлаждали до -10° С и медленно обрывали реакцию путем добавления 1 N NaOH (100 мл), 4 N NaOH (100 мл), 6 N NaOH (100 мл) и затем 50 % NaOH (50 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и разделяли слои. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x 250 мл) и соединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и

концентрировали в вакууме. После очистки методом флэш-хроматографии (10% - 30% EtOAc – гексан) на силикагеле получали 6,0 г (выход 41 %) соединения **252 C**.

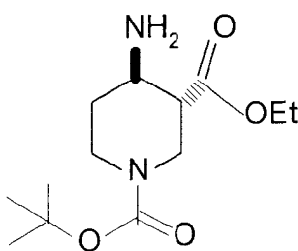
252 D. Получение (3R, 4R) - 1 - трет.бутил - 3 - этил - 4 - ((R) - 1 - фенилэтиламино) - пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



252 D

Раствор соединения **252 C** (2,90 г, 7,71 ммол) в этаноле (70 мл) обрабатывали 21 % NaOEt в этаноле (7,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 50° С в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученное масло обрабатывали дихлорметаном (150 мл), промывали 20 % NH₄Cl (2 x 50 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением масла. После очистки методом флэш-хроматографии (градиент 10–25 % EtOAc/гексан) на силикагеле получали 1,20 г (выход 41 %) соединения **252 D** в виде масла.

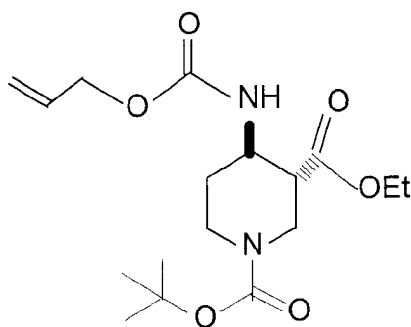
252 E. Получение (3R, 4R) - 1 - трет.бутил - 3 - этил - 4 - аминопиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



252 E

Раствор соединения **252 D** (1,18 г, 3,13 ммол) в MeOH (31 мл) обрабатывали формиатом аммония (1,58 г, 25,1 ммол) и 10 % Pd/C. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч и охлаждали до комнатной температуры. Полученный твердый продукт отфильтровывали и промывали MeOH. Фильтрат сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении, получая 0,82 г (выход 96 %) соединения **252 E** в виде масла.

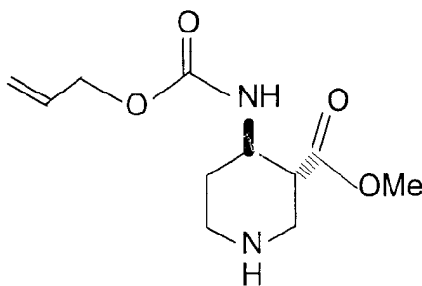
252F. Получение (3R, 4R) - 1 - трет.бутил - 3 - этил - 4 - аминопиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



252 F

Раствор соединения **252 E** (0,80 г, 2,94 ммол) в дихлорметане (29 мл) при 0° C обрабатывали диизопропилэтиламином (0,41 г, 3,23 ммол). Медленно в течение 30 мин добавляли раствор аллилхлорформиата (0,46 г, 3,83 ммол) в дихлорметане (29 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0° C в течение 16 ч, затем медленно нагревали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным NaHCO₃ (2 x 50 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали методом флэш-хроматографии (20-25 % EtOAc/гексан) на силикагеле, получая 0,88 г (выход 84 %) соединения **252 F** в виде масла.

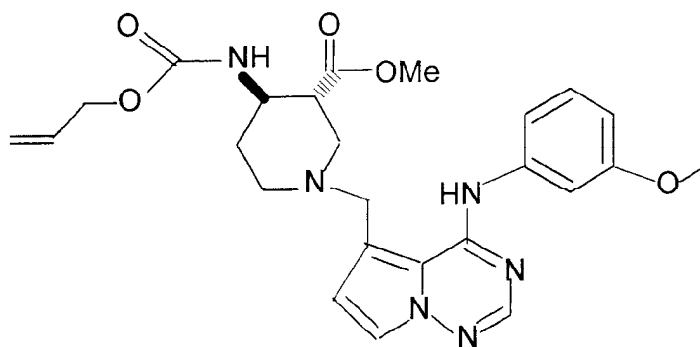
252 G. Получение (3R, 4R)- метил - 4 - (аллилоксикарбонил) пиперидин - 3 - карбоксилата



252 G

Раствор соединения **252 F** (0,87 г, 2,44 ммол) в дихлорметане (12 мл) обрабатывали ТФК (2,4 мл) при 0° C. Реакционную смесь перемешивали при 0° C в течение 1 ч, затем давали ей медленно нагреться до комнатной температуры. Перемешивание продолжали при этой температуре в течение 5 ч, концентрировали смесь и выпаривали в виде азеотропа с MeOH и толуолом. Полученное масло очищали методом флэш-хроматографии (0-2 % MeOH/CH₂Cl₂) на силикагеле с получением 0,47 г (выход 79 %) соединения **252 G** в виде масла.

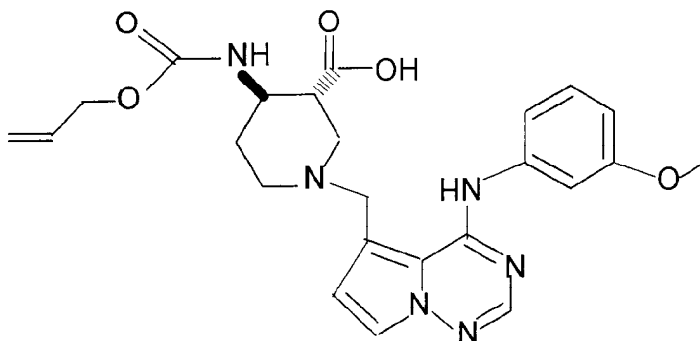
252H. Получение (3R,4R)-метил-4-(аллилкарбонил)-1-((4-(3- метоксифениламино) пиррол[1,2-f] [1,2,4] триазин-5-ил)метил) пиперидин-3- карбоксилата



252 H

Суспензию соединения **252 G** (0,21 г, 0,87 ммол), 4 - (3 - метоксифениламино) - пиррол - [1, 2, 4] триазин - 5 - ил - метилтриэтиламмоний бромида (0,40 г, 0,87 ммол) и диизопропилэтиламина (0,11 г, 0,87 ммол) в MeCN (15 мл) нагревали до 60° C в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали методом флэш-хроматографии (2-5 % MeOH / CH₂Cl₂) на силикагеле с получением 0,33 г (выход 77 %) соединения **252 H** в виде масла.

252 I. Получение (3R, 4R) - 4 -(аллилкарбонил) - 1 - ((4 - (3 - метоксифенил-амино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоновой кислоты

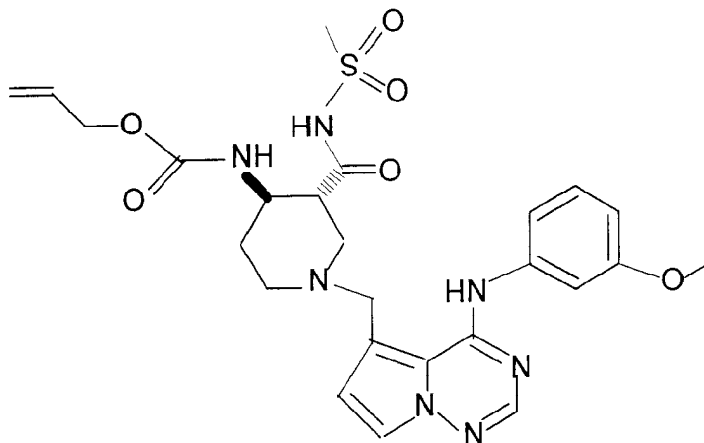


252 I

Раствор соединения **252 H** (0,33 г, 0,67 ммол) в смеси MeOH/ТГФ/вода (3/3/1 мл) обрабатывали моногидратом LiOH (0,25 г, 6,7 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч, нейтрализовали до pH = 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем концентрировали до объема равного 1 мл. Полученную суспензию растворяли в MeOH и очищали методом препаративной ЖХВР (колонка YMC ODS, 5 мкм, 20 x 100 мм, растворитель А – 10 % MeOH – 90 % H₂O - 0,1 % ТФК, растворитель В – 90 % MeOH – 10 %, H₂O - 0,1 % ТФК, градиент 0-100 % В, 12 мин). Нужные фракции соединяли и

концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части MeOH, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 7 и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 0,30 г (выход 94%) соединения **252 I** в виде масла.

252 J. Получение аллил - (3R, 4R)-1 - ((4 - (3 - метоксифениламино) пиррол[1,2 - f] - [1, 2, 4]триазин - 5 - ил) метил) - 3 - (метилсульфонилкарбамоил) пиперидин - 4 - илкарбамата



252 J

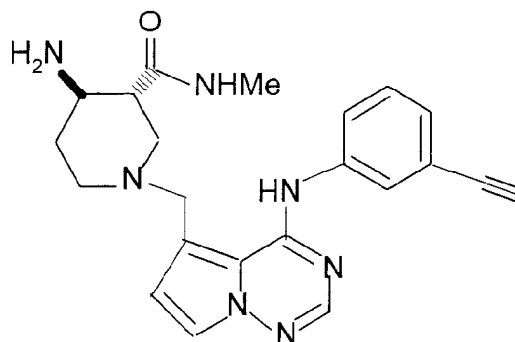
Раствор соединения **252 I** (0,30 г, 0,63 ммол) в MeCN (6,2 мл) обрабатывали диметиламинопиперидином (77 мг, 0,63 ммол), DECI (0,18 г, 0,94 ммол) и затем метансульфонамидом (0,18 г, 1,88 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, обрывали реакцию водой и концентрировали. Полученную суспензию растворяли в MeOH и очищали методом препаративной хроматографии (колонка YMC ODS, 5 мкм, 20 x 100 мм, растворитель А – 10 % MeOH – 90 % H₂O - 0,1 % ТФК, растворитель В – 90 % MeOH – 10 %, H₂O - 0,1 % ТФК, градиент 0-100 % В, 12 мин). Нужные фракции соединяли и концентрировали в вакууме, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 10 и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 0,22 г (выход 62 %) соединения **252 J** в виде твердого продукта.

Раствор соединения **252 J** (100 мг, 0,18 ммол) в ТГФ (4 мл, дегазирован аргонном) обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (21 мг, 0,018 ммол) и Et₂NH (33 мг, 0,45 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, затем концентрировали. Полученный твердый продукт растворяли в MeOH, очищали методом препаративной ЖХВР (колонка YMC ODS, 5 мкм, 20 x 100 мм, растворитель А – 10 % MeOH – 90 % H₂O - 0,1 % ТФК, растворитель В – 90 % MeOH – 10 %, H₂O - 0,1 % ТФК, градиент 0-100 % В, 12 мин). Нужные фракции соединяли и концентрировали, нейтрализовали насыщенным водным

раствором NaHCO_3 до $\text{pH} = 10$ и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 36 мг (выход 42 %) соединения **252** в виде твердого продукта. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1,62$ мин (колонок Phenomenex Su C18 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H_3PO_4 , градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), $[\text{M} + \text{H}]^+ = 474$.

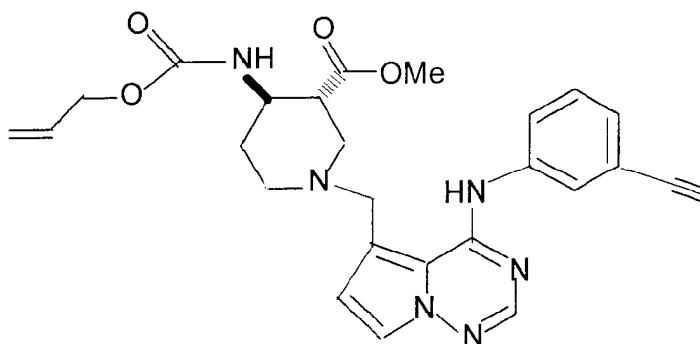
ПРИМЕР 253

(3R, 4R) - 4 - амино - 1 - ((4 - [(3 - этинилфенил)амино] пиррол[2,1 - f] - [1, 2, 4]триазин - 5-ил)метил)- N-метилпиперидин -3 - карбоксамида



253

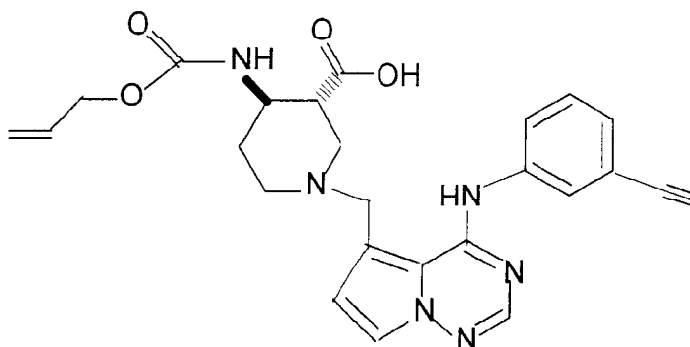
253 А. Получение (3R, 4R)-метил-4 - (аллилоксикарбонил) -1-((4-(3 - этинилфениламино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4]триазин-5-ил)метил) пиперидин -3- карбоксилата



253 А

Суспензию соединения **252 Г** (0,24 г, 1,0 ммол), 4 - (3 - этинилфениламино) - пиррол [1, 2, 4] триазин-5-ил - метилтриэтиламмоний бромида (0,43 г, 1,0 ммол) и диизопропилэтиламина (0,13 г, 1,0 ммол) в MeCN (15 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (2-5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) на силикагеле с получением 0,24 г (выход 50 %) соединения **253 А** в виде твердого продукта.

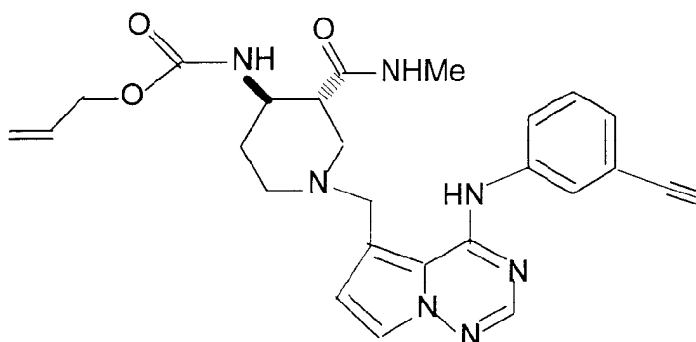
253 В. Получение (3R, 4R) - 4 - (аллилкарбонил) - 1 - ((4 - (3 - этинилфениламино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоновой кислоты



253 В

Раствор соединения **253 А** (0,24 г, 0,50 ммол) в смеси MeOH/ТГФ/вода (3/3/1 мл) обрабатывали моногидратом LiOH (0,21 г, 5,0 ммол) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч, нейтрализовали до pH = 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем концентрировали. Полученную суспензию растворяли в MeOH и очищали методом препаративной хроматографии ЖХВР (колонок YMC ODS, 5 мкм, 20 x 100 мм, растворитель А – 10 % MeOH – 90 % H₂O - 0,1 % ТФК, растворитель В – 90 % MeOH – 10 %, H₂O - 0,1 % ТФК, градиент 0-100 % В, 12 мин). Нужные фракции соединяли и концентрировали, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH = 7 и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением 0,22 г (выход 93 %) соединения **253 В** в виде твердого продукта.

253 С. Получение аллил - (3R, 4R) - 1 - ((4 - (3 - этинилфениламино) пиррол[1,2 - f] - [1, 2, 4] триазин - 5 - ил) метил) - 3 - (метилкарбамоил) пиперидин - 4 - илкарбамата



253 С

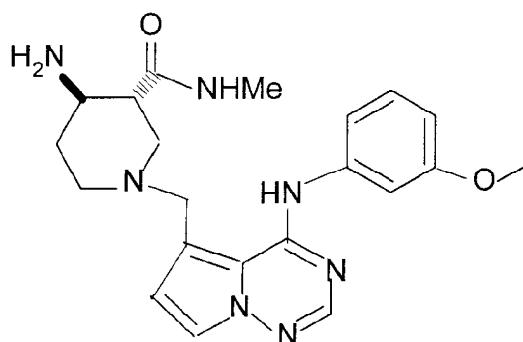
Раствор соединения **253 В** (0,22 г, 0,46 ммол) в MeCN (4,6 мл) обрабатывали диизопропилэтиламино (59 мг, 0,46 ммол), бензотриазол-1-илокси-трис (диметиламино)фосфония гексафторфосфатом (далее обозначаемым как реагент Вор)

(0,36 г, 0,69 ммол) и 2 N метиламином в ТГФ (0,70 мл, 1,38 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, обрывали реакцию водой и концентрировали. Полученную суспензию растворяли в MeOH и очищали методом препаративной ЖХВР (колонка YMC ODS-A 5 мкм, 20 x 100 мм, растворитель А 10 % MeOH – 90 % H₂O - 0,1 % ТФК, растворитель В 90 % MeOH – 10 % H₂O - 0,1 % ТФК, градиент 0-100 % В, 12 мин). Нужные фракции, концентрировали, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 10 и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением 0,21 г (выход 92 %) соединения **253 С** в виде твердого продукта.

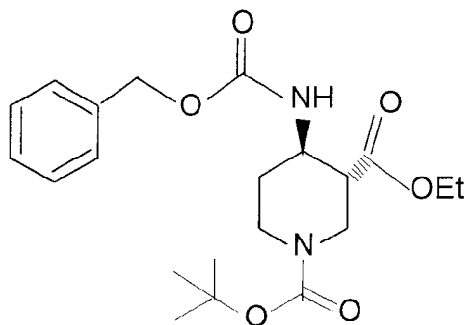
Раствор соединения **253 С** (100 мг, 0,20 ммол) в ТГФ (5 мл, дегазирован аргонном) обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,020 ммол) и Et₂NH (37 мг, 0,51 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин и затем концентрировали. Полученный твердый продукт растворяли в MeOH и очищали методом препаративной ЖХВР (колонка YMC ODS-A 5 мкм, 20 x 100 мм, растворитель А 10 % MeOH – 90 % H₂O - 0,1 % ТФК, растворитель В 90 % MeOH – 10 % H₂O - 0,1 % ТФК, градиент 0-100 % В, 12 мин). Нужные фракции концентрировали, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 10 и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Соединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением 36 мг (выход 42 %) соединения **253** в виде твердого продукта. ЖХВР $t_{уд}$ = 1,96 мин. (колонка Phenomenex Su C18 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H₃PO₄, градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), $[M + H]^+ = 404$.

ПРИМЕР 254

(3R, 4R) - 4 - амино - 1 - ((4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил) - N - метилпиперидин-3-карбоксамид



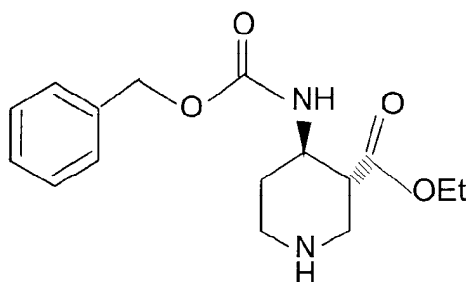
254 А. Получение (3R, 4R) - 1 - трет.бутил - 3 - этил - 4 - (бензилоксикарбонил)-пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



254 A

Раствор соединения **252 E** (180 мг, 0,66 ммол) в CH_2Cl_2 (5 мл) обрабатывали бензилоксихлорформиатом (0,1 мл, 0,73 ммол) и триэтиламино (0,12 мл, 0,86 ммол). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и промывали водой (2 x 10 мл), 0,1 N HCl (2 x 10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 x 10 мл) и рассолом (1 x 10 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали с получением 243 мг (выход 91 %) соединения **254 A** в виде масла.

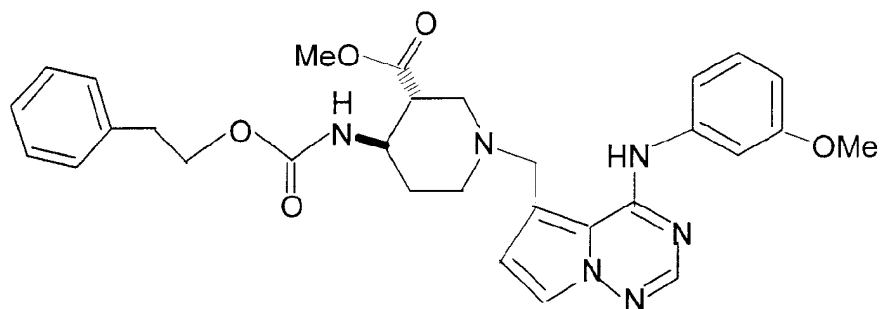
254 B. Получение (3R, 4R) - этил - 4 - (бензилоксикарбонил) пиперидин - 3 - карбоксилата



254 B

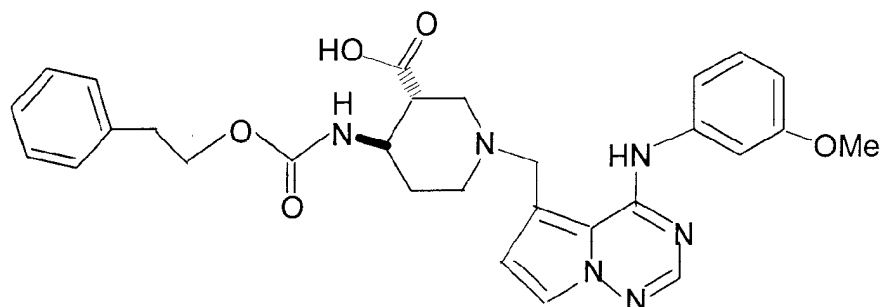
Раствор **254 A** (243 мг, 0,60 ммол) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 0°C обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали с получением масла. Сырой амин растворяли в EtOAc (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученный продукт очищали методом флэш-хроматографии (10 % MeOH/ CH_2Cl_2) на силикагеле с получением 95 мг (выход 52 %) соединения **254 B**.

254 C. Получение (3R, 4R) - метил - 4 - (бензилоксикарбонил - 1 - ((4 - (3 - метоксифенил-амино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоксилата

**254 C**

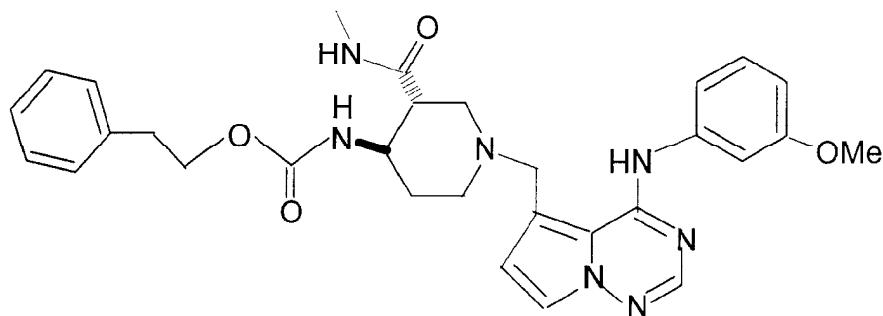
Суспензию N,N - диэтил - N - ((4 - (3 - метоксифениламино) пиррол[1,2 - f]- [1, 2, 4] триазин-5-ил)метил) этанаммоний бромид (1,7 г, 3,62 ммол) и соединения **254 B** (1,06 г, 3,6 ммол) в ацетонитриле (75 мл) обрабатывали DIEA (0,63 мл, 3,6 ммол) и нагревали до 55 ° C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 x 100 мл). Сырой продукт высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали с получением 1,7 г (выход 89 %) соединения **254 C**.

254 D. Получение (3R, 4R) - 4 - (бензилоксикарбонил) - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино) - пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоновой кислоты

**254 D**

Соединение **254 D** (1,67 г, выход 100 %) получали из соединения **254 C** (1,7 г, 3,13 ммол) как соединение **252 I**.

254 Е. Получение бензил - (3R, 4R) - 1 - ((4 - (3-метоксифениламино) - пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин-5-ил)метил) - 3 - (метилкарбамоил)пиперидин - 4 - илкарбамата



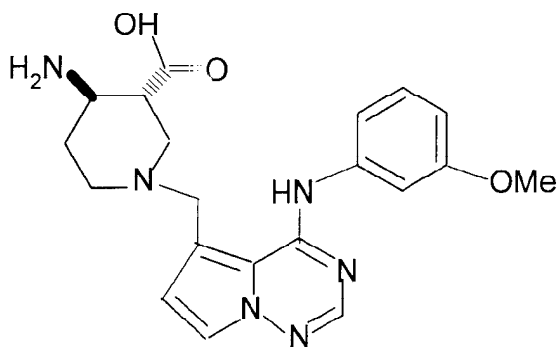
254 Е

Соединение **254 Е** (790 мг, выход 54 %) получали из соединения **254 D** (1,44 г, 2,71 ммол) как соединение **253 С**.

Раствор соединения **254 Е** (1,66 г, 3,13 ммол) в MeOH (50 мл) промывали аргоном в течение 30 мин. Добавляли 5 % Pd/C (300 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч, затем отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали *in vitro* с получением 1,21 г (выход 94 %) соединения **254** в виде твердого продукта. ЖХВР $t_{yd} = 1,57$ мин. (Колонка YMC S5 ODS 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H_3PO_4 , градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), $[M + H]^+ = 410$.

ПРИМЕР 255

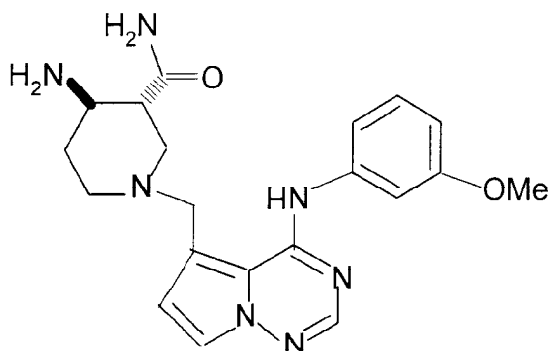
(3R, 4R) - 4 - amino - 1 - ({ 4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол[2,1 - f] [1, 2, 4]- триазин - 5-ил}метил) пиперидин -3 -карбоновой кислоты



Соединение **255** (33 мг, выход 89 %) получали из соединения **254 D** (50 мг, 0,094 ммол) аналогично соединению **254**. ЖХВР $t_{yd} = 1,54$ мин. (Колонка YMC S5 ODS 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H_3PO_4 , градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), $[M + H]^+ = 397$.

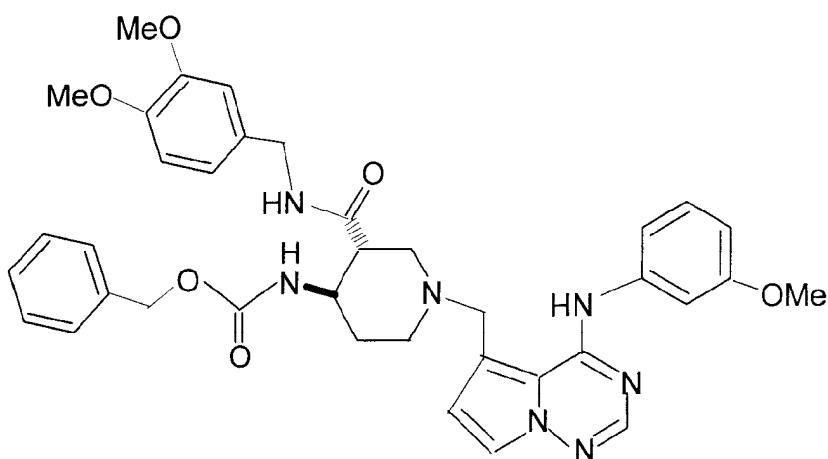
ПРИМЕР 256

(3R, 4R) -4 -амино -1-({ 4 - [(3 - метоксифенил)амино- пиррол[2,1 - f] -[1,2,4] триазин - 5 - ил}метил) пиперидин-3-карбоксамид



256

256 А. Получение бензил - (3R, 4R) - 3 - ((3,4 - диметоксибензил)карбамоил) -1- ((4 - (3 - метоксифениламино)пиррол[1,2-f] [1, 2, 4]-триазин-5-ил)метил)-пиперидин-4-илкарбамата



256 А

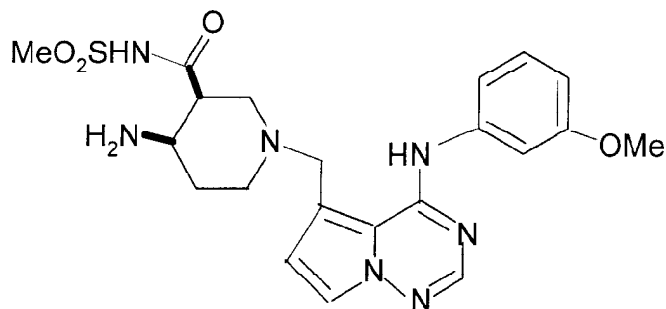
Раствор соединения **254 D** (150 мг, 0,23 ммол) в ДМФ (5 мл) обрабатывали 3,4 - диметоксибензиламином (77 мг, 0,46 ммол), DIEA (80 мкл, 0,46 ммол) и реагентом ВОР (132 мг, 0,25 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем выливали в EtOAc (25 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 x 25 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии (3 % MeOH/CH₂Cl₂) на силикагеле, получая 174 мг (выход 95 %) соединения **256 А**.

Раствор соединения **256 А** (50 мг, 0,06 ммол) в ТФК (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дн. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной ЖХВР, получая 7 мг (выход 30 %) соединения **256** в виде

твердого продукта. ЖХВР $t_{уд} = 1,62$ мин. (Колонка YMC S5 ODS 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H_3PO_4 , градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), $[M + H]^+ = 396$.

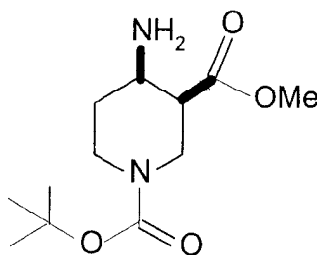
ПРИМЕР 257

(3S, 4R)-4-амино-1 -({4-[(3-метоксифенил)амино] пиррол[2,1 - f] -[1, 2, 4] триазин - 5 - ил}метил) - N - (метилсульфонил) пиперидин - 3 - карбоксамид



257

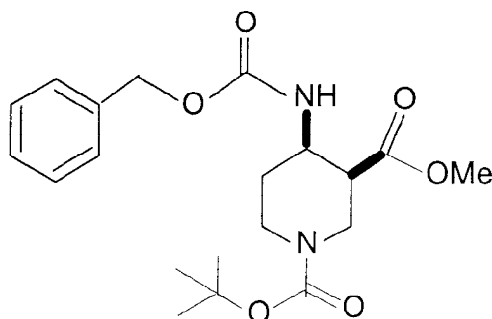
257 А. Получение (3S, 4R)-1-трет.бутил-3-метил-4-аминопиперидин- 1,3 - дикарбоксилата



257 А

Соединение **257 А** (447 мг, 63 %) получали способом, аналогичным способу получения соединения **252 Е**.

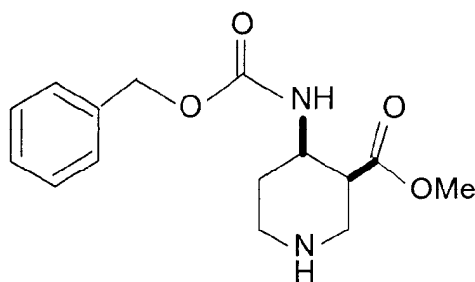
257 В. Получение (3S, 4R)-1-трет.бутил-3-метил-4-(бензилоксикарбонил)-пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



257 В

Раствор соединения **257 А** (447 мг, 1,7 ммол) в CH_2Cl_2 (20 мл) обрабатывали триэтиламино (0,3 мл, 2,2 ммол) и затем бензилхлорформиатом (0,27 мл, 1,9 ммол) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 18 ч, затем промывали водой (25
5 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (25 мл) и соединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , 0,1 N HCl , рассолом. Органический слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме до получения масла. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии (30 % EtOAc /гексаны) на силикагеле с получением 411 мг (выход 75 %) соединения **257 В** в виде масла.

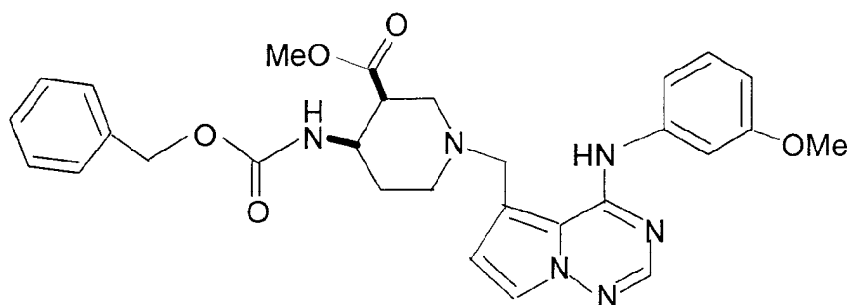
257 С. Получение (3S, 4R)-метил-4 -(бензилоксикарбонил) пиперидин-3- карбоксилата



257 С

Раствор соединения **257 В** (411 мг, 1,04 ммол) в CH_2Cl_2 (5 мл) обрабатывали ТФК (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5,0 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 365 мг соединения **257 С** в виде твердого продукта.

257 D. Получение (3S, 4R) - метил - 4 -(бензилоксикарбонил) - 1 - ((4 - (3 - метоксифенил-амино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин-5-ил)метил) пиперидин-3-карбоксилата

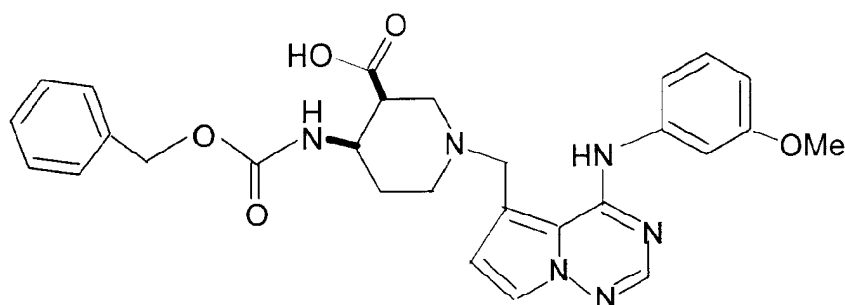


257 D

Суспензию соединения **257 С** (292 мг, 0,62 ммол) и N,N-диэтил-N-((4 - (3-метоксифениламино) пиррол[1,2-f] [1, 2, 4] триазин-5-ил) метил)-этанаммоний бромид

(292 мг, 0,62 ммол) в ацетонитриле (10 мл) обрабатывали DIEA (0,2 мл, 1,24 ммол) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 55 °С в течение 3,0 ч, затем концентрировали в вакууме досуха. Сырой остаток очищали методом флэш-хроматографии (30 % EtOAc/гексаны) на силикагеле и получали 269 мг (выход 80 %) соединения **257 D**.

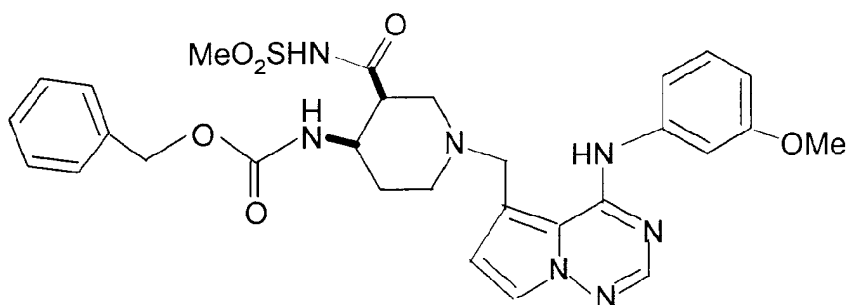
257 E. Получение (3S, 4R) -4 -(бензилоксикарбонил)-1-((4-(3-метоксифениламино)пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоновой кислоты



257 E

Раствор соединения **257 D** (200 мг, 0,37 ммол) в ТГФ/MeOH (1 : 1,4 мл) обрабатывали моногидратом LiOH (30 мг, 0,74 ммол) в воде (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 8 ч, затем концентрировали до получения объема равного 1 мл. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали в вакууме с получением 200 мг (выход 100 %) соединения **257 E** в виде твердого продукта.

257 F. Получение (3S, 4R)-1-((4 - (3 -метоксифениламино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин -5-ил)метил) - 3 - (метилсульфонилкарбамоил) пиперидин-4-ил-карбамата



257 F

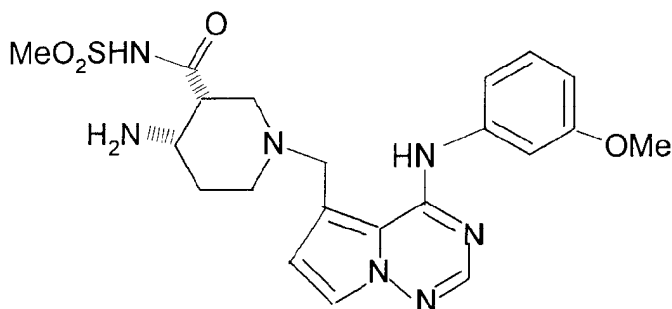
Раствор соединения **257 E** (30 мг, 0,06 ммол) в ДМФ (2 мл) обрабатывали метансульфонамидом (11 мг, 0,11 ммол), DMAP (7 мг, 0,06 ммол) и EDAC (13 мг, 0,07 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Полученную

суспензию разбавляли EtOAc (10 мл), промывали рассолом (3 x 10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 x 10 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 35 мг соединения **257 Е**, которое использовали без дальнейшей очистки.

Раствор соединения **257 F** (35 мг) в MeOH (3 мл) обрабатывали 10 % Pd/C (15 мг) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре. Суспензию отфильтровывали через нейлоновый фильтр, концентрировали фильтрат. Полученный сырой продукт очищали методом препаративной ЖХВР с получением 12 мг соединения **257** в виде твердого продукта, ЖХВР $t_{уд} = 1,77$ мин. (Колонка YMC S5 ODS 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H₃PO₄, градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), $[M + H]^+ = 474$.

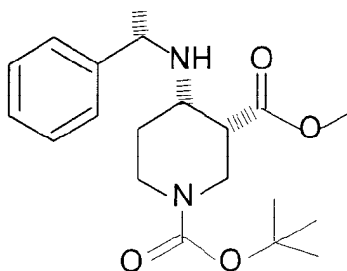
ПРИМЕР 258

(3R, 4S) - 4 - амино - 1 - ({ 4 - [(3 - метоксифенил) амино] пиррол [2,1 - f] [1, 2, 4] - триазин - 5 ил } метил - N - (метилсульфонил) пиперидин - 3 - карбоксамид



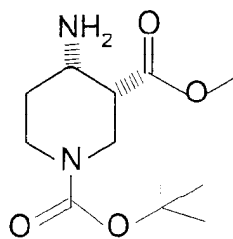
258

258 А. Получение (3R, 4S)-1-трет.бутил-3-метил-4-((S) - 1 - фенилэтиламино) пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



258 А

Соединение **258 А** получали как соединение **252 С** с применением соответствующих исходных соединений.

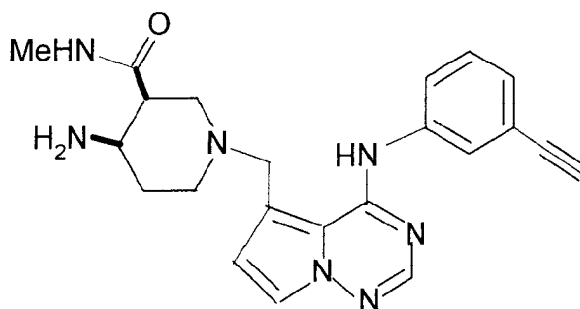
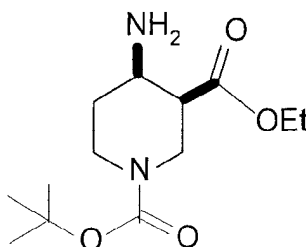
258 В. Получение (3R, 4S)-1-трет.бутил-3-метил-4-аминопиперидин- 1,3 - дикарбоксилата**258 В**

Соединение **258 В** получали по способу, описанному в примере **257** с применением соответствующих исходных соединений.

Соединение **258** получали из соединения **258 В** способом, описанным для соединения **257**. Соединение **258** характеризуется ЖХВР $t_{уд} = 1,77$ мин. (Колонка YMC S5 ODS 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H_3PO_4 , градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), $[M + H]^+ = 474$.

ПРИМЕР 259

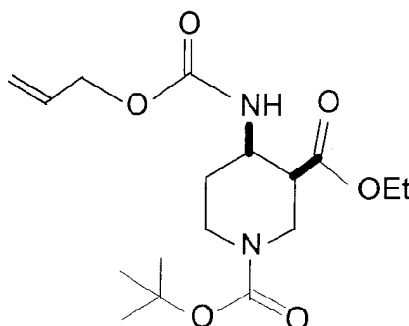
(3S, 4R - 4 - амино - 1 - ({ 4 - [(3 - этинилфенил)амино] пиррол [2,1 - f] [1, 2, 4]- триазин - 5-ил } метил - N - метилпиперидин - 3 - карбоксамид

**259****259 А.** Получение (3S, 4R)-1-трет.бутил-3-этил-4-аминопиперидин - 1,3 - дикарбоксилата**259 А**

Раствор соединения **252 С** (2,6 г, 6,9 ммол) в EtOH (100 мл) обрабатывали аммонийформиатом (3,5 г, 55,3 ммол) и 10 % Pd/C (390 мг). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. Полученную

суспензию отфильтровывали через целит и концентрировали в вакууме с получением 1,8 г (выход 96 %) соединения **259 А** в виде твердого продукта.

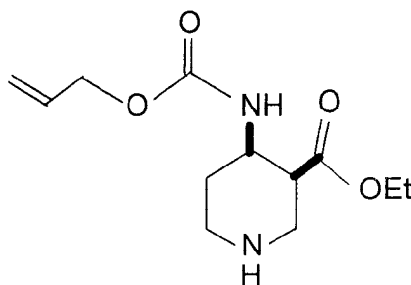
259 В. Получение (3S, 4R) - 1 - трет.бутил - 3 - этил - 4 - (аллилоксикарбонил)-пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



259 В

Раствор соединения **259 А** (900 мг, 3,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) обрабатывали триэтиламино (0,64 мл, 4,62 ммоль) и аллилхлорформиатом (0,35 мл, 3,96 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 ч, затем промывали 0,1 N HCl (2 x 10 мл), 1 N NaOH (2 x 10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 680 мг (выход 58 %) соединения **259 В** в виде масла.

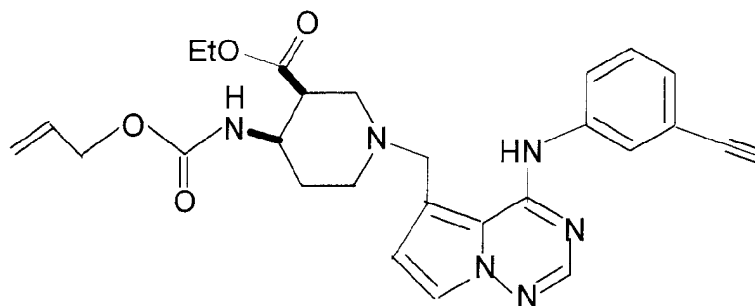
259С. Получение (3S, 4R) - этил - 4 - (аллилоксикарбонил) пиперидин - 3 - карбоксилата



259 С

Раствор соединения **259 В** (680 мг, 1,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) обрабатывали ТФК (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 x 20 мл), высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 170 мг соединения **259 С**.

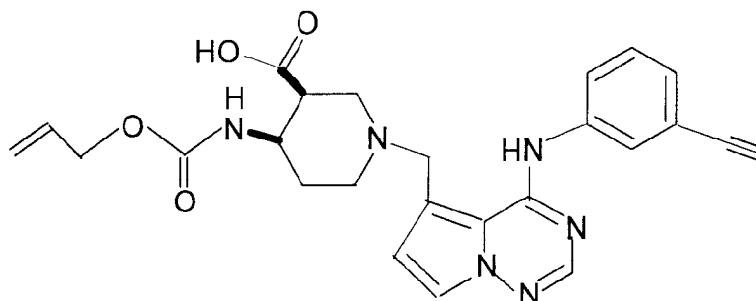
259 D. Получение (3S, 4R)-метил-4-(аллилоксикарбонил - 1 - ((4 - (3 - этинилфениламино) - пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоксилата



259 D

Суспензию соединения **259 C** (50 мг, 0,2 ммол) и N,N - диэтил - N - ((4 - (3 - этинилфенил-амино) пиррол [1,2-f] [1,2,4]- триазин - 5 - ил)метил)этан - аммонийбромид (82 мг, 0,18 ммол) в ацетонитриле (2 мл) обрабатывали DIEA (31 мкл, 0,18 ммол). Смесь нагревали до 65 °C в течении 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Сырой продукт очищали методом радиальной хроматографии (SiO₂, пластина 2 мм, градиент 100 % CH₂Cl₂ – 1 % MeOH/CH₂Cl), получая 63 мг (выход 70 %) соединения **259 D**.

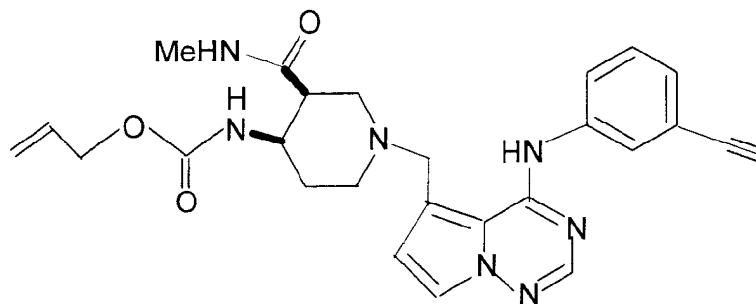
259 E. Получение (3S, 4R)-метил-4-(аллилоксикарбонил - 1 - ((4 - (3 - этинилфениламино) - пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоновой кислоты



259 E

Раствор соединения **259 D** (63 мг, 0,13 ммол) в ТГФ/МеОН (1 : 1,4 мл) обрабатывали раствором моногидрата LiOH (17 мг, 0,39 ммол) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем концентрировали до объема равного 0,5 мл. Остаток разбавляли водой (5 мл) и доводили pH до 6 насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл), органические слои высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 56 мг (выход 92 %) соединения **259 E**.

259 F. Получение аллил - (3S, 4R) - 1 - ((4 - (3 - этинилфениламино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] - триазин - 5 - ил) метил) - 3 - (метилкарбамоил) пиперидин - 4 - илкарбамата



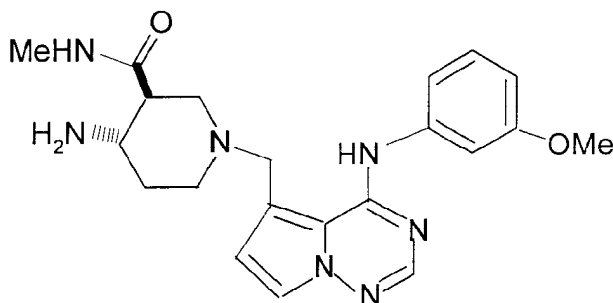
259 F

Раствор соединения **259 E** (56 мг, 0,12 ммол) в ДМФ (3 мл) обрабатывали последовательно метиламином (2 М в ТГФ, 0,12 мл, 0,12 ммол), DIEA (0,02 мл, 0,12 ммол) и реагентом Бор (68 мг, 0,13 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли EtOAc (25 мл), промывали рассолом (3 x 15 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученное сырое соединение **259 E** (71 мг) использовали без дальнейшей очистки.

Раствор соединения **259 F** (71 мг, 0,15 ммол) в ТГФ (3 мл) дегазировали аргонem и обрабатывали диэтиламином (28 мг, 0,38 ммол) и Pd(PPh₃)₄ (17 мг, 0,02 ммол). Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной ЖХВР, получая 14 мг соединения **259**. ЖХВР t_{уд} = 2,10 мин (колонок YMC S5 ODS 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H₃PO₄, градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм), [M + H]⁺ = 404.

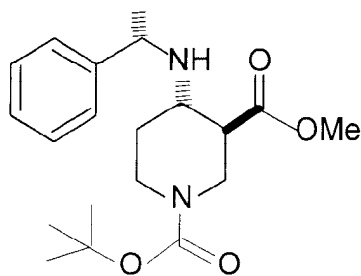
ПРИМЕР 260

(3S, 4S)- 4-амино - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино) пиррол [1,2- f] -[1, 2, 4] триазин - 5 - ил) метил) - N - метилпиперидин - 3 - карбоксамид



260

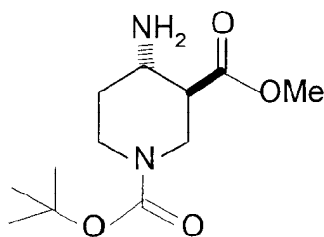
260 А. Получение (3S, 4S) - 1 - трет.бутил - 3 - метил - 4 - ((S) - 1 - фенилэтиламино) - пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



260 А

Раствор соединения **258 А** (4,50 г, 12,4 ммол) в метаноле (124 мл) при комнатной температуре обрабатывали 25 % NaOMe в метаноле (8,04 мл). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение 3,0 ч, охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали в вакууме. Маслянистый остаток растворяли в дихлорметане (200 мл) и промывали 20 % NH₄Cl (2 x 75 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (10-25 % EtOAc/гексаны) на силикагеле с получением 1,50 г (выход 30 %) соединения **260 А** в виде масла.

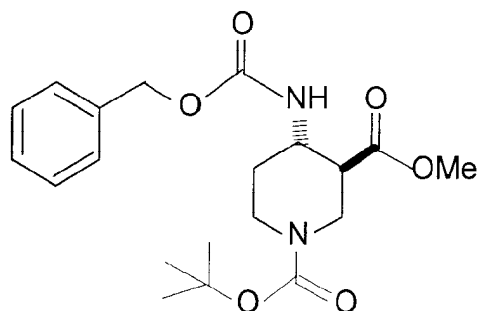
260 В. Получение (3S, 4S)-1-трет.бутил-3-метил-4-аминопиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



260 В

Раствор соединения **260 А** (1,10 г, 3,03 ммол) в MeOH (31 мл) при комнатной температуре обрабатывали аммонийформиаом (1,51 г, 24,3 ммол) и 10 % Pd/C (110 мг). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердый продукт удаляли фильтрованием и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая 0,75 г (выход 96 %) соединения **260 В** в виде масла.

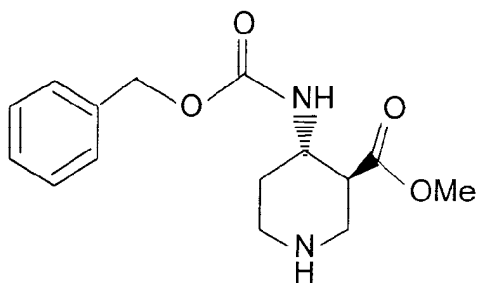
260 C. Получение (3S, 4S)-1-трет.бутил-3-метил-4-(бензилоксикарбонил)-пиперидин-1,3-дикарбоксилата



260 C

Раствор соединения **260 B** (0,75 г, 2,90 ммол) в дихлорметане (30 мл) при 0° С обрабатывали триэтиламино (0,35 г, 3,48 ммол) и N - (бензилоксикарбонил)-сукцинимидом (0,72 г, 2,90 ммол). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали 10 % лимонной кислотой (2 x 50 мл), затем насыщенным NaHCO₃ (2 x 50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая 1,01 г (выход 89 %) соединения **260 C** в виде масла. Его применяли на следующей стадии без дальнейшей очистки.

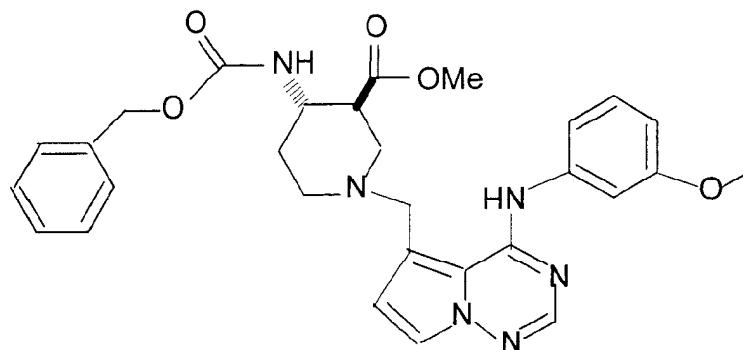
260 D. Получение (3S, 4S) - метил - 4 - (бензилоксикарбонил)пиперидин - 3 карбоксилата



260 D

Раствор соединения **260 C** (1,01 г, 2,58 ммол) в дихлорметане (50 мл) при 0° С обрабатывали ТФК (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0° С в течение 1 ч, затем давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч. Смесь концентрировали и затем выпаривали в виде азеотропа с MeOH и толуолом. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным NaHCO₃ (2 x 50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 0,61 г (выход 81 %) соединения **260 D** в виде масла. Это соединение применяли на следующей стадии без очистки.

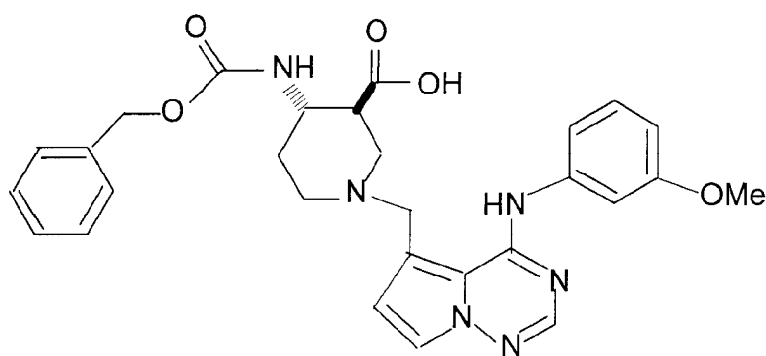
260 Е. Получение (3S, 4S)-метил-4-(бензилоксикарбонил)-1-((4-(3-метоксифениламино)пиррол [1,2-f] [1, 2, 4] триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилата



260 Е

Реакционную смесь **260 D** (0,18 г, 0,61 ммол), 4 - (3-метоксифениламино)-пиррол [1, 2, 4] триазин-5-илметил-триаммоний бромида (0,29 г, 0,61 ммол) и диизопропилэтиламина (79 мг, 0,61 ммол) в MeCN (6 мл) нагревали до 55° С в течение 12 ч и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой (2 x 50 мл). Дихлорметановую часть высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 0,33 г (выход 99 %) соединения **260 Е** в виде масла. Это соединение применяли на следующей стадии без очистки. [M + H]⁺ = 545.

260 F. Получение (3S, 4S) - 4 - (бензилоксикарбонил) - 1 - ((4 - (3 - метоксифенил-амино) пиррол [1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - карбоновой кислоты

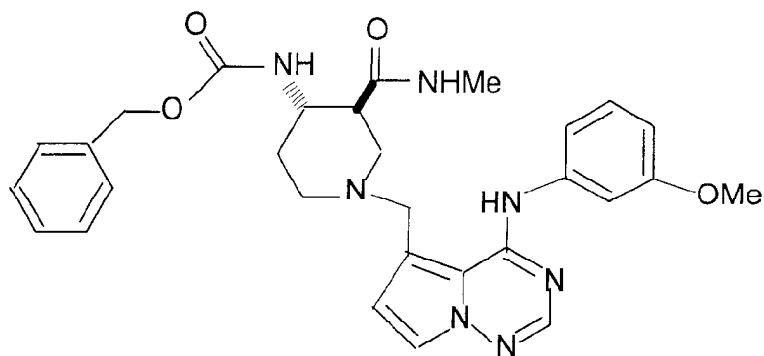


260 F

Смесь соединения **260 Е** (95 мг, 0,18 ммол) в смеси MeOH/ТГФ/вода (1/1/0,5 мл) при комнатной температуре обрабатывали моногидратом LiOH (75 мг, 1,8 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, реакцию обрывали насыщенным NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Слой EtOAc высушивали над Na₂SO₄ и

концентрировали в вакууме с получением 80 мг (выход 89 %) соединения **260 F** в виде пленки. Это соединение применяли на следующей стадии без очистки. Масс $(M + H)^+ = 531$.

260 G. Получение бензил - (3S, 4S) - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино)пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил) метил) - 3 - (метилкарбамоил) пиперидин - 4 - илкарбамата



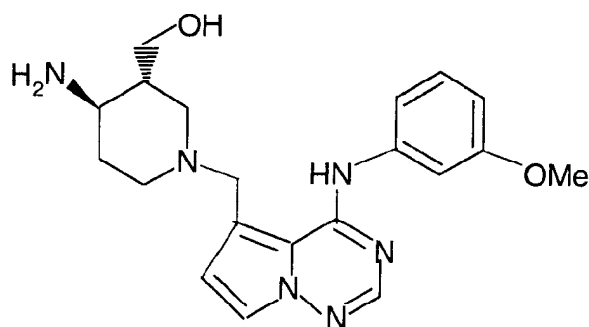
260 G

Раствор соединения **260 F** (40 мг, 0,075 ммол) в ДМФ (0,8 мл) при комнатной температуре обрабатывали диизопропилэтиламин (10 мг, 0,075 ммол), реагентом Вор (59 мг, 0,11 ммол), затем 2 N метиламином в ТГФ (0,12 мл, 0,23 ммол). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, реакцию обрывали водой и концентрировали. Полученную суспензию растворяли в MeOH и очищали методом препаративной ЖХВР (колонок YMC ODS-A 5 мкм, 20 x 100 мм, растворитель А 10 % MeOH – 90 % H₂O - 0,1 % ТФК, растворитель В 90 % MeOH – 10 % H₂O - 0,1 % ТФК, градиент 0-100 % В, 12 мин). Нужные фракции концентрировали для удаления большей части MeOH, нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ до pH 10 и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Соединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 38 мг (выход 93 %) соединения **260 G** в виде твердого продукта. Масс $(M + H)^+ = 544$.

Раствор соединения **260 G** (38 мг, 0,070 ммол) в MeOH (2 мл) при комнатной температуре обрабатывали 5 % Pd/C (10 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 25 мг (выход 87 %) соединения **260** в виде твердого продукта. ЖХВР $t_{уд} = 1,71$ мин. (Колонка Phenomenex Su C18 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,2 % H₃PO₄, градиент 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм). Масс $[M + H]^+ = 410$.

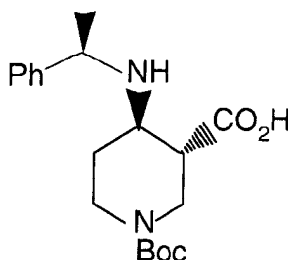
ПРИМЕР 261

((3R, 4R) - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) - 4 - ((R) - 1 - амино) пиперидин - 3 - ил)метанол



261

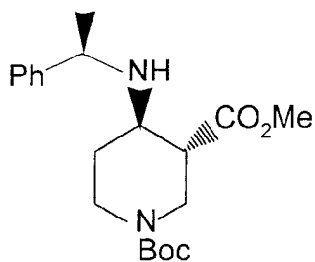
261 А. Получение (3R, 4R) - 1 - (трет.бутоксикарбонил) - 4 - ((R) - 1 - фенилэтиламино) пиперидин - 3 - карбоновой кислоты



261 А

Смесь соединения **252 D** (460 мг, 1,22 ммол) и NaOEt (1,25 мл, 21 % вес в EtOH) в EtOH (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 3 ч, затем при комнатной температуре в течение примерно 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с последующим добавлением воды. Смесь подкисляли 1 N HCl до pH 4 - 5 и собирали твердый продукт фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением 300 мг (выход 71 %) соединения **252 А**. ЖХВР $t_{yd} = 2,065$ мин. (Колонка Chromolith SpeedROD 4,5 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). Масс $(M + 1)^+ = 349$.

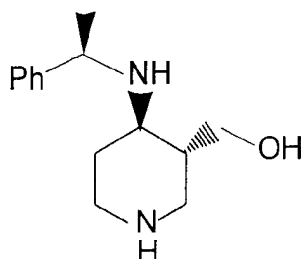
261 В. Получение (3R, 4R)-1-трет.бутил-3-метил-4- ((R) - 1 - фенилэтиламино)-пиперидин - 1,3 - дикарбоксилата



261 В

К раствору соединения **261 А** (280 мг, 0,80 ммол) в 6 мл смеси 1 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ добавляли раствор TMSCHN_2 (0,82 мл, 1,64 ммол, 2 N в гексане). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме и очищали методом флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc 80 : 20) на силикагеле с получением соединения **261 В** в виде масла. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,187$ мин. (Колонка Chromolith SpeedROD 4,5 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК, в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). Масс $(\text{M} + 1)^+ = 363$.

261 С. Получение ((3R, 4R) - 4 - ((R) - 1 - фенилэтиламино) пиперидин - 3 - ил)метанола

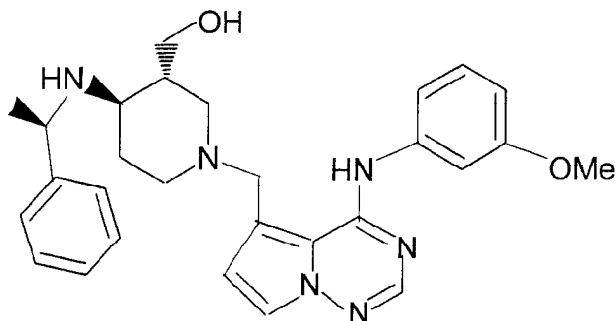


261 С

К раствору соединения **261 В** (270 мг, 0,75 ммол) добавляли LiBH_4 (15,5 мг, 0,71 ммол). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,0 ч. ЖХВР еще показывала некоторое количество оставшегося исходного вещества. Добавляли снова LiBH_4 (15,5 мг, 0,71 ммол) и нагревали смесь еще 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли ледяную воду и концентрировали смесь в вакууме для удаления ТГФ. Водный остаток экстрагировали EtOAc (3х), высушивали соединенные экстракты (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали 2 мл CH_2Cl_2 и добавляли 2 мл ТФК. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме с последующим высушиванием в условиях высокого вакуума в течение ночи с получением соединения **261 С** в виде масла. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 0,590$ мин. (Колонка Chromolith SpeedROD 4,5 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 %

ТФК в течение 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 235$. Этот продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

261 D. Получение (3R, 4R) - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино)пиррол[1,2-f] [1, 2, 4]триазин - 5 - ил) метил) - 4 - ((R) - 1 - фенилэтиламино) пиперидин - 3 - ил)метанола



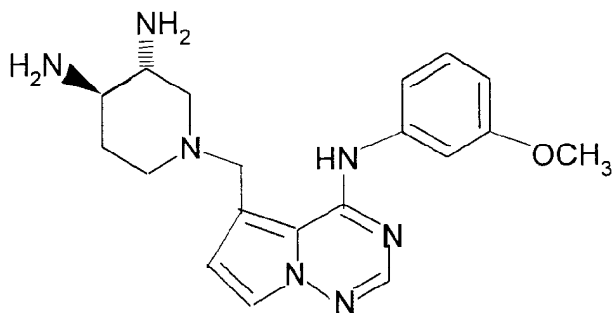
261 D

Соединение **261 D** получали из соединения **261 C** как соединение **146 E**. ЖХВР $t_{уд} = 1,761$ мин. (Колонка Chromolith SpeedROD 4,5 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 487$.

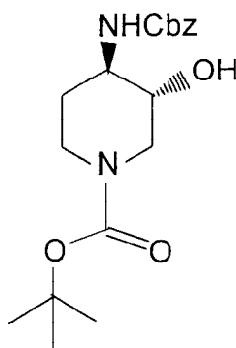
Смесь соединения **261 D** (160 мг, 0,33 ммол) 10 % Pd/C (39 мг) и аммонийформиата (166 мг, 2,63 ммол) в MeOH (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,0 ч. После охлаждения до комнатной температуры катализатор удаляли путем фильтрования, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде, подщелачивали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3x). Соединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением 64 мг (выход 51 %) соединения **261** в виде твердого продукта (64 мг, 51 %). ЖХВР $t_{уд} = 1,137$ мин. (Колонка Chromolith SpeedROD 4,5 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 383$.

ПРИМЕР 262

Рац - (3R, 4R) - 1 - ({ 4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 -
ил) метил) пиперидин - 3,4 - диамин

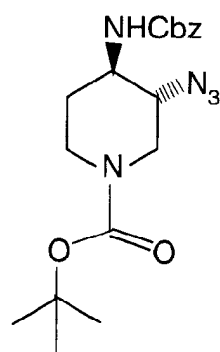


262 А. Получение (3R, 4R) - трет.бутил-4- (бензилоксикарбонил) - 3 - гидроксипиперидин
- 1 - карбоксилата

**262 А**

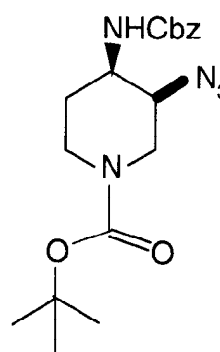
К перемешиваемой смеси соединения **249 А** (1,40 г, 6,47 ммол) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли Et_3N (1,08 мл, 7,76 ммол) с последующим добавлением $\text{Cbz} - \text{OSu}$ (1,69 г, 6,80 ммол). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли 300 мл EtOAc . Органический слой промывали 5 % раствором лимонной кислоты (2 x 40 мл), 5 % раствором K_2CO_3 (2 x 40 мл) и рассолом (40 мл) и высушивали (MgSO_4). Остаток отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая 2,25 г (выход 99 %) соединения **262 А**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 3,02$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 351$.

262 В/С. Получение (3R, 4R) -трет.бутил-3- азидо - 4 - (бензилоксикарбонил)-пиперидин - 1 - карбоксилата



262В (цис)

Диастереомер А

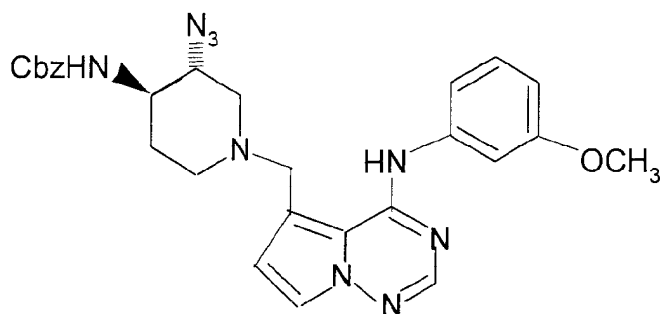


262С (транс)

Диастереомер В

К перемешиваемому раствору соединения **262 А** (2,23 г, 6,36 ммол) и Et_3N (1,20 мл, 0,83 ммол) в 30 мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0,49 мл, 6,36 ммол) в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 35 мин и затем разбавляли 40 мл CH_2Cl_2 . Смесь промывали водой (2 x 25 мл), рассолом (20 мл) и высушивали (MgSO_4). Смесь отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением сырого мезилата. К полученному мезилату в 20 мл ДМСО добавляли NaN_3 (1,65 г, 25,5 ммол). Смесь нагревали при 90°C в течение 17 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли 200 мл EtOAc и промывали водой (4 x 200 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (40 мл), рассолом (40 мл) и высушивали (MgSO_4). После фильтрования, концентрировали в вакууме с последующей флэш-хроматографией (15 – 50 % EtOAc в гексане) на силикагеле получали 696 мг (29 %) соединения **262 В** (диастереомер А, $R_f = 0,65$) и соединения **262 С** (диастереомер В, $R_f = 0,70$). Для соединения **262 В** ЖХВР $t_{\text{уд}} = 3,51$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 376$. Для соединения **262 С** ЖХВР $t_{\text{уд}} = 3,51$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 376$.

262 D. Получение бензил - (3R, 4R) - 3-азидо-1-((4 - (3-метоксифениламино) - пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 4 - илкарбамата



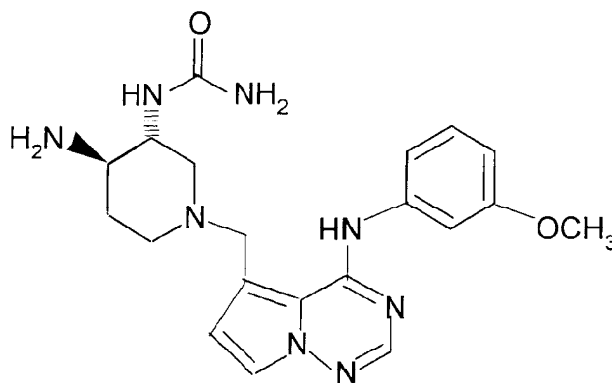
262 D

Соединение **262 D** получали из соединения **262 В** как соединение **247 А**. ЖХВР $t_{yd} = 2,96$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 528$.

Соединение **262** получали из соединения **262 D** как соединение **249 А**. ЖХВР $t_{yd} = 1,27$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 368$.

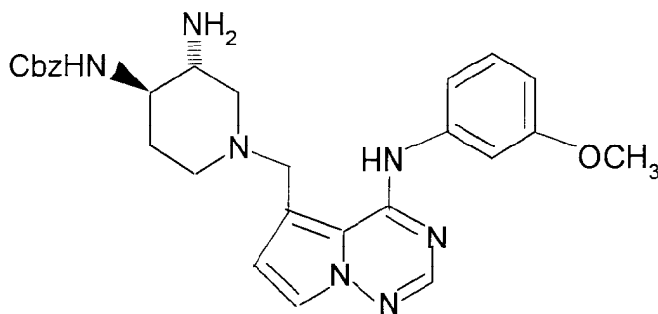
ПРИМЕР 263

Рац - N - [(3R, 4R) - 4 - амино - 1 - ({4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол [2,1 - f] [1, 2, 4]триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 3 - ил]мочевина



263

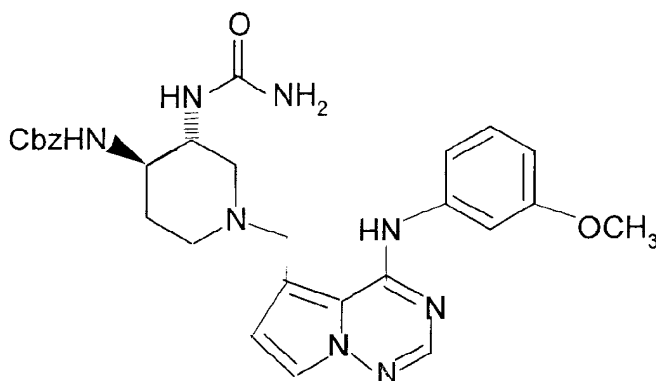
263 А. Получение бензил - (3R, 4R)-3-амино-1-((4 - (3 - метоксифениламино) - пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил)метил) пиперидин - 4 - илкарбамата (диастереомера А)



263 А

Соединение **263 А** получали из соединения **262 С** способом, описанным для соединения **146 Е**. ЖХВР $t_{уд} = 2,71$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 502$.

263 В. Получение бензил - (3R, 4R) - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино) пиррол[1,2 - f] [1, 2, 4] триазин - 5 - ил) метил) - 3 - мочевинопиперидин - 4 - илкарбамата



263 В

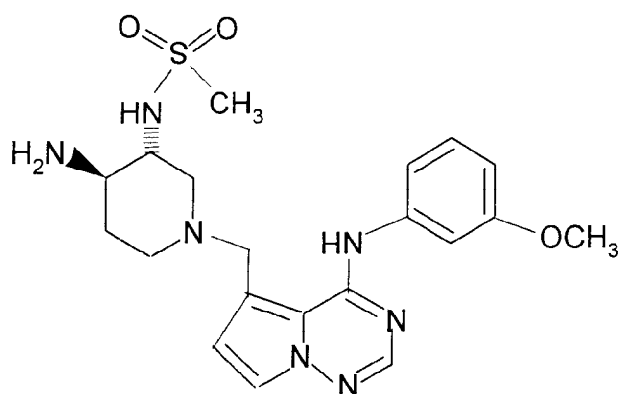
К перемешиваемой смеси соединения **263 А** (77,0 мг, 0,15 ммол) в 2 мл CH_2Cl_2 при $0^\circ C$ добавляли трихлорацетилизотиоцианат (28,9 мг, 0,18 ммол). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин и добавляли 1 мл метанола. Эту смесь затем концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в виде масла. Этот сырой продукт растворяли в 3 мл метанола и добавляли 2 мл 20 % раствора K_2CO_3 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли 10 мл воды. Затем смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола и затем экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Соединенные экстракты в EtOAc промывали рассолом (10 мл) и высушивали ($MgSO_4$). После фильтрации и концентрации в вакууме получали 70 мг (выход 84 %) соединения **263 В**.

ЖХВР $t_{уд} = 2,51$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 545$.

Соединение **263** получали из соединения **263 В** способом, описанным для соединения **249 А**. ЖХВР $t_{уд} = 1,32$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 411$.

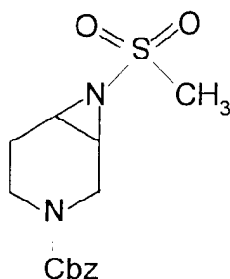
ПРИМЕР 264

Рац - N - [(3R, 4R) - 4 - амино - 1 - ({4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол[2,1 - f] [1, 2, 4]триазин - 5 - ил}метил) пиперидин - 3 - ил] метансульфонамид



264

264 А. Получение бензил - 7 - (метилсульфонил) - 3,7 - диаза - бицикло [4.1.0] - гептан - 3 - карбоксилата (рацемата)

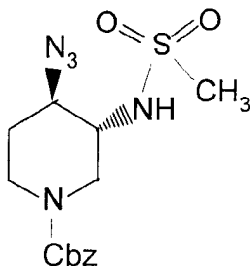


264 А

К перемешиваемой смеси бензил-3,7-диаза-бицикло [4.1.0] гептан-3- карбоксилата (410 мг, 1,77 ммол, получен как описано в Tetrahedron Letters, 43 (23), 4289-4293, 2002) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли триэтиламин (0,74 мл, 5,31 ммол) с последующим введением метансульфонилхлорида (0,18 мл, 2,30 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем разбавляли 120 мл EtOAc. Эту смесь промывали 5 %

раствором лимонной кислоты (3 x 30 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и
 рассолом (30 мл). Органический слой высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и
 концентрировали в вакууме с получением соединения **264 А** с количественным выходом.
 ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,56$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный
 метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине
 волны 220 нм). LC/MS $M^+ + \text{Na} = 333$.

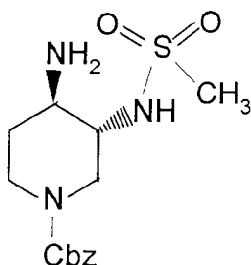
264 В. Получение (3R, 4R)-rel-бензил-4-азидо-3-(метилсульфонамидо)-пиперидин-1-
 карбоксилата



264 В

К перемешиваемой смеси соединения **264 А** (549 мг, 1,77 ммол) в 4 мл ДМСО
 добавляли NaN_3 (458 мг, 7,08 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в
 течение 2 ч, разбавляли 80 мл EtOAc. Смесь промывали водой (3 x 100 мл), насыщенным
 раствором NaHCO_3 (40 мл) и рассолом. Слой EtOAc высушивали (MgSO_4),
 отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 530 мг (выход 85 %)
 соединения **264 В**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,90$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм,
 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг
 при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 354$.

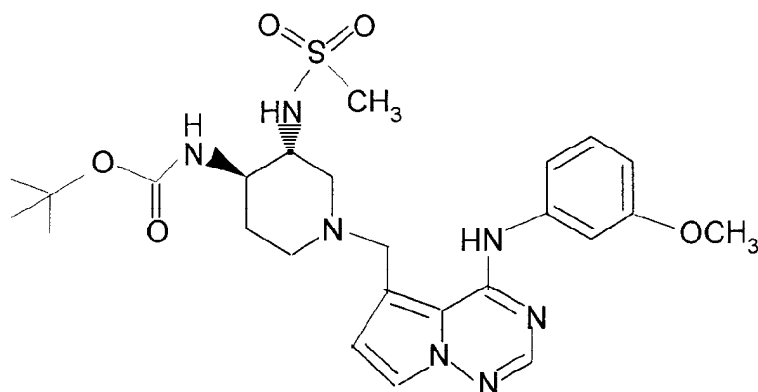
264 С. Получение (3R, 4R) - rel - бензил - 4 - амино - 3 - (метилсульфонамидо)-пиперидин
 - 1 - карбоксилата



264 С

К перемешиваемой смеси соединения **264 В** (530 мг, 1,50 ммол) в 6 мл ТГФ и 1 мл воды добавляли Ph_3P (900 мг, 3,43 ммол). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 15 ч и охлаждали до комнатной температуры. Эту смесь концентрировали в вакууме, разбавляли 15 мл 2 N раствора HCl и затем промывали CHCl_3 (3 x 20 мл). Водный слой подщелачивали до pH 12 путем добавления 50 % раствора NaOH , насыщали NaCl и затем экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Соединенные экстракты в EtOAc промывали рассолом (15 мл), высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 490 мг (выход 100 %) соединения **264 С**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1,67$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $\text{M}^+ + 1 = 328$.

264 D. Получение трет.бутил - (3R, 4R)-rel - 1 - ((4 - (3 - метоксифениламино) - пиррол [1,2 - f] [1, 2, 4]триазин - 5 - ил)метил) - 3 - (метилсульфонамидо) пиперидин - 4 - илкарбамата



264 D

К перемешиваемому раствору соединения **264С** (490 мг, 1,50 ммол) в 6 мл CH_2Cl_2 добавляли Et_3N (0,63 мл, 4,50 ммол) и затем ди - трет.бутилдикарбонат (390 мг, 1,80 ммол). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли 60 мл EtOAc , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 x 15 мл) и рассолом (15 мл). Органическую фазу высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением сырого промежуточного продукта. Этот продукт очищали методом флэш-хроматографии (гексан – EtOAc) на силикагеле, получая 131 мг чистого продукта. К этому промежуточному продукту в 6 мл метанола в атмосфере азота добавляли 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (30 мг). Реакционную смесь промывали водородом несколько раз и перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 ч. Катализатор удаляли фильтрованием с применением поликарбонатной пленки толщиной

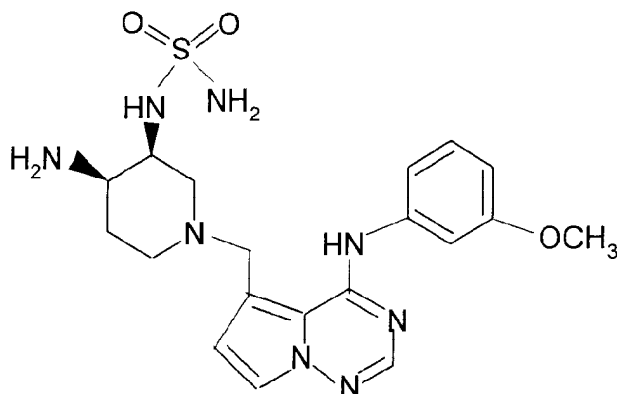
4 мкМ и промывали MeOH (4 x 10 мл). Соединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением 89 мг сырого промежуточного амина.

Соединение **264 D** получали из этого промежуточного соединения способом, описанным для соединения **146 E**. ЖХВР $t_{уд} = 2,72$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 546$.

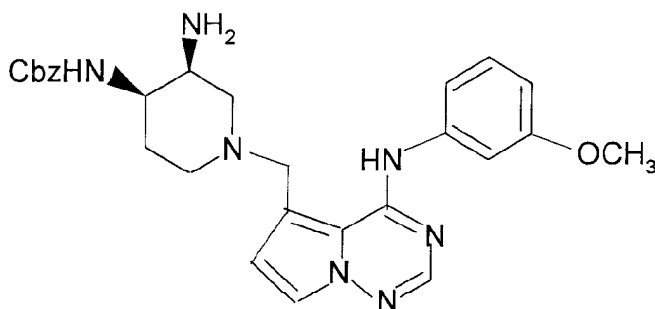
К перемешиваемому раствору соединения **264 D** (120 мг, 0,22 ммол) в 3 мл CH_2Cl_2 добавляли ТФК (2,5 мл, 32,4 ммол). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, концентрировали в вакууме и очищали методом препаративной ЖХВР с получением 71 мг (выход 73 %) соединения **264**. ЖХВР $t_{уд} = 1,54$ мин. (Колонка Phenomenex S5 C18 - НС 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 446$.

ПРИМЕР 265

N - [(3S, 4R) - 4 - амино - 1 - ({4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол[2,1 - f] [1, 2, 4]триазин - 5 ил}метил) пиперидин - 3 - ил) метансульфонамид



Получение соединения **265 A**.

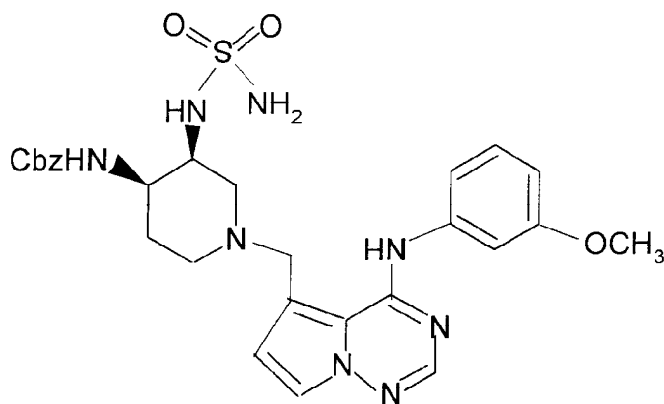


265 A

Соединение **265 A** было получено из соединения **262 C** (хиральное, региоизомер В) способом, описанным для соединения **262 D**. ЖХВР $t_{уд} = 2,73$ мин. (Колонка

Phenomenox S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 502$.

Получение соединения **265 В**.



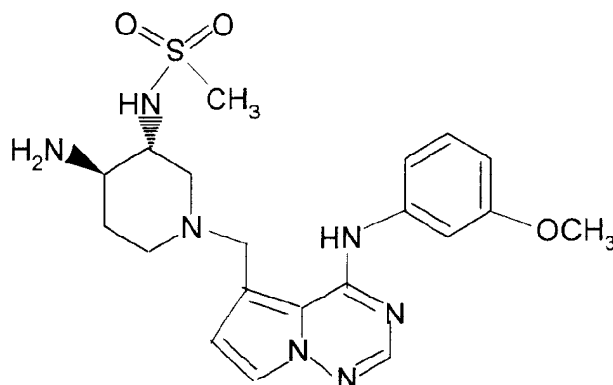
265 В

К перемешиваемой смеси соединения **265 А** (60,0 мг, 0,12 ммол) и Et_3N (0,05 мл, 0,36 ммол) в 4 мл ДХМ добавляли метансульфонилхлорид (15,0 мг, 0,13 ммол). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и затем разбавляли 100 мл EtOAc . Смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл) и рассолом (20 мл). Слой EtOAc высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением 70 мг соединения **265 В** с количественным выходом. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 2,61$ мин. (Колонка Phenomenox S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0, 1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 580$.

Соединение **265** получали из соединения **265 В** (хиральное, региостереомер В) способом, описанным для соединения **249 А**. Структура соединения **265** определялась на основе сравнения ^1H ЯМР для соединения **264**. ЖХВР $t_{\text{уд}} = 1,50$ мин. (Колонка Phenomenox S5 C18 - HC 4,6 x 50 мм, 10-90 % водный метанол, содержащий 0,1 % ТФК в течение 4 мин, 4 мл/мин, мониторинг при длине волны 220 нм). LC/MS $M^+ + 1 = 446$.

ПРИМЕР 266

N - [(3R, 4R) - 4 - амино - 1 - ({4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол [2,1 - f] [1, 2, 4]триазин - 5 ил}метил) пиперидин - 3 ил] метансульфонамид
(Энантиомер А)

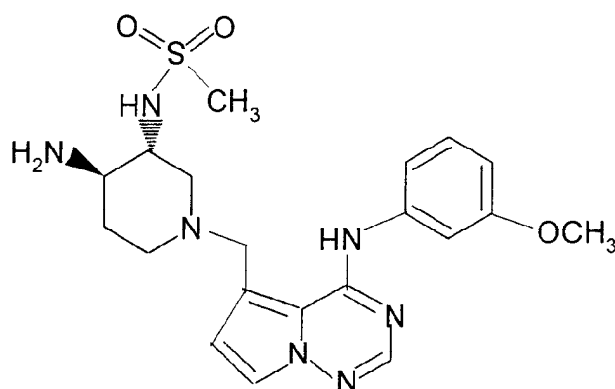


266 (Энантиомер А)

Соединение **266** получали из соединения **264** методом разделения хиральной препаративной ЖХВР в виде первого пика с энантиомерным избытком >99 %. Для соединения **127 А** ЖХВР $t_{уд} = 6,3$ мин. (Chiral Pak, колонка AD 250 x 466 мм, 10 мк, 220 нм 0,8 мл/мин, элюент - EtOH). LC/MS $M^+ + 1 = 446$.

ПРИМЕР 267

N - [(3S, 4S) - 4 - амино - 1 - ({4 - [(3 - метоксифенил)амино] пиррол [2,1 - f] [1, 2, 4]триазин - 5 ил}метил) пиперидин - 3 ил] метансульфонамид
(Энантиомер В)

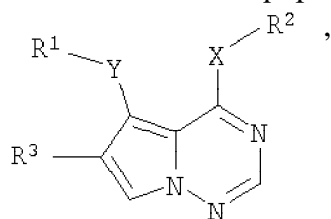


267 (Энантиомер В)

Соединение **267** получали из соединения **264** разделением при помощи хиральной препаративной ЖХВР в виде второго пика с энантиомерным избытком > 99 %. Для соединения **267** ЖХВР $t_{уд} = 7,9$ мин. (Chiral Pak, колонка AD 250 x 466 мм, 10 мк, 220 нм 0,8 мл/мин, элюент - EtOH). LC/MS $M^+ + 1 = 446$.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



(I)

где R^1 обозначает гетероциклил или замещенный гетероциклил, где гетероциклил выбран из пиперидинила или пиперазинила, и возможные заместители независимо выбраны из от одного до трех $-NH_2$ -, $-OH$ -, $-CONH(C_{1-4}\text{алкила})$, $-OCONH_2$, $C_{1-4}\text{алкила}$, $NHCONH_2$, и $NHSO_2(C_{1-4}\text{алкила})$;

R^2 обозначает замещенный или незамещенный фенил, у которого 1 или 2 возможных заместителя выбраны из водорода, галогена,

$C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкинила}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, OCF_3 , CF_3 , $CONH_2$, $NHCOCH_3$, морфолинила и $-CN$;

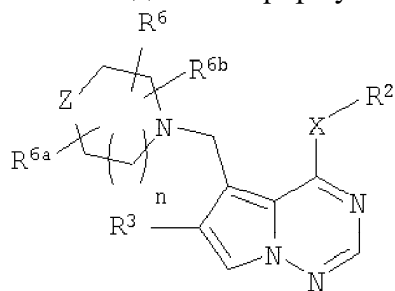
R^3 обозначает водород;

X обозначает $-NH-$;

Y обозначает $-CH_2-$;

или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

2. Соединение формулы II



(II)

где X обозначает $-NH-$;

Z обозначает $-R^6-CH-$ или $-NR^7-$;

R^2 обозначает замещенный или незамещенный фенил, у которого 1 или 2 возможных заместителя выбраны из водорода, галогена, $C_{1-4}\text{алкила}$, $C_{1-4}\text{алкинила}$, $C_{1-4}\text{алкокси}$, OCF_3 , CF_3 , $CONH_2$, $NHCOCH_3$, морфолинила и $-CN$;

R^3 обозначает водород;

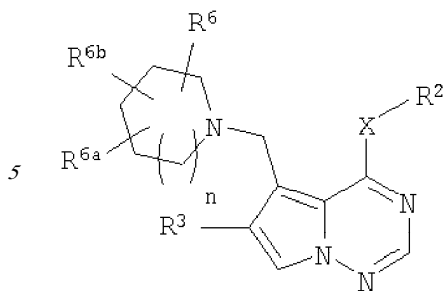
R^6 , R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $-NH_2$, $-OH$, $-CONH(C_{1-4}\text{алкила})$, $-OCONH_2$, $C_{1-4}\text{алкила}$, $NHCONH_2$, и $NHSO_2(C_{1-4}\text{алкила})$, при этом два из этих заместителей могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода в кольце;

R^7 обозначает водород, $C_{1-4}\text{алкил}$ или $-NH_2$; и

n равен 1;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

3. Соединение формулы III



10 (III)

где X обозначает NH;

R^2 обозначает замещенный или незамещенный фенил, у которого 1 или 2
возможных заместителя выбраны из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкинила, C_{1-4}
15 алкокси, OCF_3 , CF_3 , $CONH_2$, $NHCOCH_3$, морфолинила и $-CN$;

R^3 обозначает водород;

R^6 , R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, $-NH_2$,
 $-OH$, $-CONH(C_{1-4} \text{ алкила})$, $-OCONH_2$, C_{1-4} алкила, $NHCONH_2$, и $NHSO_2(C_{1-4} \text{ алкила})$,
20 где два из этих заместителей могут быть присоединены к одному и тому же атому
углерода в кольце;

n равен 1;

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

25 4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R^6 , R^{6a} и R^{6b} независимо выбраны
из $-NH_2$, $-OH$, $-CONH(C_{1-4} \text{ алкила})$, $NHSO_2(C_{1-4} \text{ алкила})$, $-OCONH_2$.

5. Соединение, выбранное из группы, включающей:

- 5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-4-амин,
30 5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-фенилпиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,
5-[(4-амино-1-пиперидинил)метил]-N-(3-метоксифенил)пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-4-амин,
5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-N-(4-фтор-3-метоксифенил)пиррол-[2,1-f]
35 [1,2,4]триазин-4-амин,
(3R,4R)-4-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил]метил]пиперидин-3-ол,
(3S,4S)-4-амино-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил]метил]пиперидин-3-ол,
40 (3R,4R)-4-амино-1-[[4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил]метил]пиперидин-3-ол,
(3S,4S)-4-амино-1-[[4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]триазин-5-ил]метил]пиперидин-3-ол,
(3R,4R)-4-амино-1-[[4-[(3-метокси-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
45 [1,2,4]триазин-5-ил]метил]пиперидин-3-ол,
(3R,4R)-4-амино-1-[(4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-ил]метил)пиперидин-3-ол,
(3R,4R)-4-амино-1-[(4-[(3-этоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-
50 [1,2,4]триазин-5-ил]метил)пиперидин-3-ол,
(3R,4R)-4-амино-1-[(4-[(3-метокси-4-метилфенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]триазин-5-ил]метил)пиперидин-3-ол,

- (3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-бромфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-фтор-5-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
5 (3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
10 (3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]пиррол[2,1-f]
15 [1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-этилфенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол,
(3R,4S)-4-амино-1-({4-[(3-хлорфенил)амино]пиррол[2,1-f]
20 [1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ол,
(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ил-карбамат,
(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ил-карбамат,
25 (3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]-триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ил-карбамат,
(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]-триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ил-карбамат,
30 (3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ил-карбамат,
(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пирроло[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил)метил)-3-метилпиперидин-3-ол,
(3R/S,5R/S)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пирроло[2,1-f]
35 [1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3,5-диол,
(3S,5S)-4-амино-1-({4-[(4-фтор-3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]-
[1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3,5-диол,
(3R,5R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]пиррол[2,1-f]
40 [1,2,4]триазин-5-ил}метил)пиперидин-3,5-диол,
5-{[(3R,4R)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]метил}-N-(3-метоксифенил)пиррол
[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,
5-(((4aR,8aR)-rel-гексагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6(7H)-ил)-метил)-N-
(3-метоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,
45 (3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамид,
(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-этинилфенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]триазин-5-ил}метил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид,
50 (3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил}метил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид,
(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f]
[1,2,4]-триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-карбоксамид,

[(3R,4R)-1-((4-(3-метоксифениламино)пиррол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-метил)-4-((R)-1-амино)пиперидин-3-ил)метанол,

N-[(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ил]мочевина,

N-[(3R,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ил]метансульфонамид и

N-[(3S,4R)-4-амино-1-({4-[(3-метоксифенил)амино]пиррол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-ил}метил)пиперидин-3-ил]метансульфонамид или их

фармацевтически приемлемые соли.

6. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность тирозинкиназы рецепторов фактора роста, содержащая одно или несколько соединений по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность тирозинкиназы рецепторов фактора роста, содержащая одно или несколько соединений по п.2 и фармацевтически приемлемый носитель.

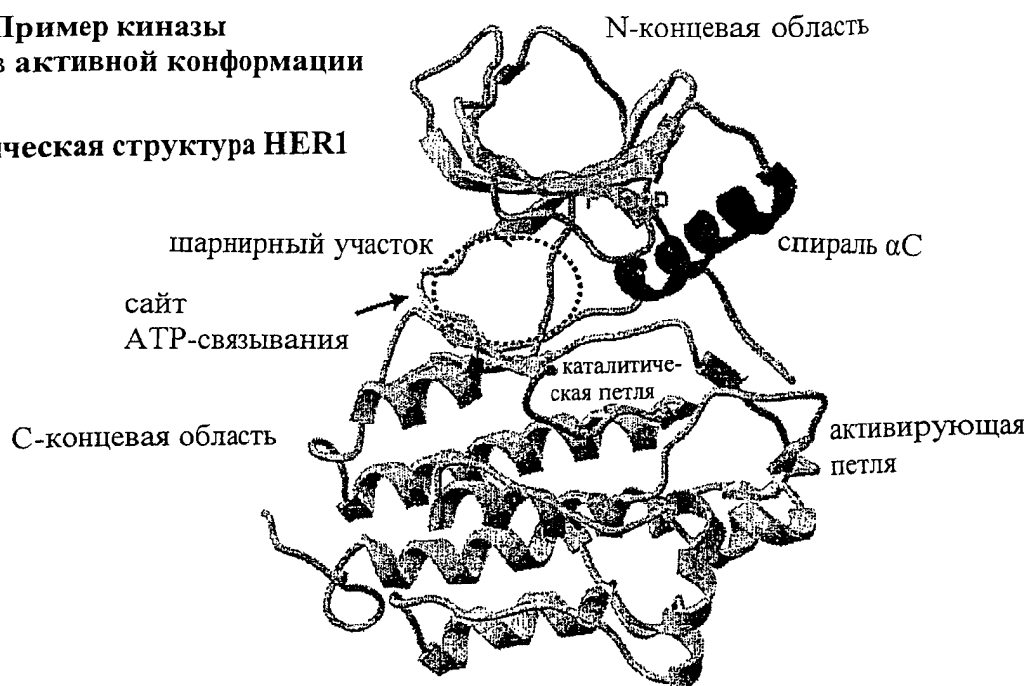
8. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность тирозинкиназы рецепторов фактора роста, содержащая одно или несколько соединений по п.3 и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность тирозинкиназы рецепторов фактора роста, содержащая одно или несколько соединений по п.5 и фармацевтически приемлемый носитель.

Рентгеновская структура HER1, кодированная ключевыми элементами типичной киназы

Пример киназы
в активной конформации

Кристаллическая структура HER1

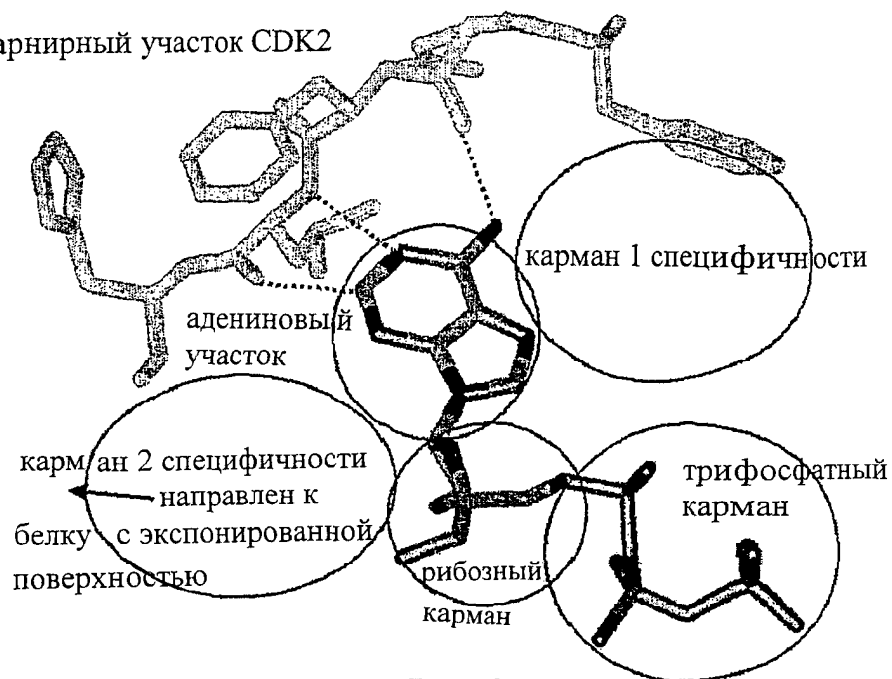


Фиг. 1

Рентгеновская структура комплекса CDK2 с АТР. Различные участки типичного сайта связывания АТР обозначены пунктиром.

Сайт АТР-связывания: рентгеновская структура комплекса CDK2 / АТР

шарнирный участок CDK2



Фиг. 2